

BEOBACHTUNGEN ZUR EIWEISSKATABOLIE NACH
SCHWEREM TRAUMA UNTER BESONDERER BERÜCK-
SICHTIGUNG DER RENALEN AUSSCHIEDUNG VON
KREATININ UND KREATIN

MARION MERTL

~~1984~~

1985

*Des
München*

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

BEOBACHTUNGEN ZUR EIWEISSKATABOLIE NACH SCHWEREM
TRAUMA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER RE-
NALEN AUSSCHIEDUNG VON KREATININ UND KREATIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marion Mertl

aus

Rosenheim

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Finsterer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Nov. 1985

Vorwort

Herrn Professor Dr. med. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Ganz besonders dankbar bin ich Herrn Professor Dr. med. U. Finsterer für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung der Arbeit, die wertvolle Kritik und seine persönliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Vogt und Herrn Dr. med. S. Braun, die im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern, Vorstand Professor Dr. med. M. Knedel, die Hormonanalysen für uns durchgeführt haben.

Weiterhin möchte ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivpflegestationen des Instituts für Anaesthesiologie für die bereitwillige Mitarbeit bei der Beobachtung der Patienten danken.

Und schließlich noch ein herzliches Dankeschön an die Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Siegrid Schiffelholz, Frau Dagmar Ciossek, Frau Petra Arnold und Frau Elfi Fischer für ihre Hilfe bei der Durchführung der Laboranalysen und bei der Anfertigung der Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	3
2.1. Patienten	3
2.2. Probengewinnung und Meßmethoden	12
2.3. Berechnung und Ergebnisse	21
2.4. Sollwertbestimmungen	22
2.5. Erstellung der Bilanzen	25
2.6. Darstellung der Ergebnisse	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Ernährung	29
3.2. Plasmakreatinin und Kreatininclearance	31
3.3. Harnvolumen, Harnstoffausscheidung und osmolare Exkretion	34
3.4. Plasmaphosphatgehalt und Phosphatzufuhr	38
3.5. Phosphat- und Stickstoffausscheidung	40
3.6. Plasmakalium und Kaliumzufuhr	42
3.7. Plasmaprotein und Plasmaglukosekonzentration	44
3.8. Bilanzierung von Stickstoff, Phosphat und Kalium	46
3.9. Kreatin- und Kreatininexkretion	52
3.10. Darstellung der Einzelverläufe	58
3.11. Beurteilung der Patientengruppen mit unterschiedlichem Muster der Kreatin- exkretion	82
3.12. Cortisolbestimmung	96

4.	Diskussion	98
4.1.	Kreatin - biochemische und physiologische Grundlagen	98
4.1.1.	Biosynthese von Kreatin und Kreatinphosphat	98
4.1.2.	Regulation der Kreatinbiosynthese	101
4.1.3.	Funktion von Kreatin und Kreatinphosphat	104
4.2.	Die renale Kreatinin- und Kreatinexkretion	106
4.3.	Das Phänomen der Katabolie	107
4.3.1.	Allgemeine Symptomatik	107
4.3.2.	Veränderungen des Intermediärstoffwechsels bei Katabolie	109
4.3.3.	Die Ursache der Eiweißkatabolie	112
4.3.4.	Neueste Ergebnisse zur Frage der Eiweißkatabolie	115
4.4.	Befunde zur renalen Ausscheidung von Kreatin und 3-methyl-Histidin bei Eiweißkatabolie	117
4.5.	Interpretation der eigenen Befunde	124
4.5.1.	Allgemeines	124
4.5.2.	Ausmaß und zeitlicher Verlauf der negativen N-Bilanz	127
4.5.3.	Kalium- und Phosphatbilanz und das Phänomen der "frühen Kaliumdeposition"	128
4.5.4.	Renale Ausscheidung von Kreatin	133
4.5.4.1.	Zeitlicher Ablauf und quantitative Aspekte	133
4.5.4.2.	Woher kommt das ausgeschiedene Kreatin?	135
4.5.4.3.	Das Phänomen des "freien Intervalls" und mögliche "Triggermechanismen" für die renale Elimination von Kreatin	145

4.5.5.	Die renale Exkretion von Kreatinin	147
4.5.6.	Cortisol und Muskelabbau	154
4.6.	Die Rolle der Ernährung	157
5.	Zusammenfassung	163
	Literatur	170

1. Einleitung

Die Eiweißkatabolie als Teil einer protrahierten Streßreaktion beschäftigt die medizinische Wissenschaft schon seit langem. So zeigte BAUER bereits 1873, daß hohe Blutverluste eine vermehrte Stickstoffausscheidung verursachen (5). MALCOLM (69) beschrieb 1905 eine Erhöhung der Stickstoffwerte im Urin nach schweren Operationen und dasselbe bestätigten 1904 HAWK und GIES aus den USA (55). Bei schwer verletzten Soldaten aus dem 1. Weltkrieg wußten WERTHEIMER et al 1919 über steigende renale Harnstoffexkretionen bis zu 27 g/Tag zu berichten (109). Nicht zuletzt auf Grund der elementaren Arbeiten von Sir David CUTHBERTSON (ab 1930) (28 - 34) muß man heutzutage annehmen, daß bei dieser deletären Stoffwechsellage nach schweren Verletzungen hochwertige Muskelmasse abgebaut wird, d.h., daß Proteine aufgespalten und zu Reparations- oder anderen essentiellen Vorgängen benutzt werden. Ein beträchtlicher Teil des freigesetzten Stickstoffs wird als Harnstoff ausgeschieden. Daß zu große Eiweißverluste beim Schwerverletzten aber die Wundheilung verschlechtern, die Immunität gefährden und damit die Entwicklung einer Sepsis oder eines multiplen Organversagens provozieren können, ist leicht einsehbar (14, 17, 50, 73). Aus diesem Grunde ist es von großem medizinischem Interesse, die auslösenden Faktoren für diese Eiweißdepletion zu finden. Es gibt bereits viele Arbeiten und Versuche darüber, wie man diesem Phänomen am günstigsten entgegentreten könnte, sei es nun mit einem bestimmten Ernährungsregime (65, 105), oder mit veränderten Umgebungstemperaturen (32).

In der hier vorgelegten, prospektiv angefertigten Studie ging es uns weniger darum, einen allgemein gültigen Behandlungsplan aufzustellen, als vielmehr um die Darlegung

eines Phänomens, das bisher in der Literatur nur einen geringen Niederschlag gefunden hat. Man weiß zwar, daß im Rahmen der posttraumatischen Katabolie in hohem Maße Stickstoff aus der Skelettmuskulatur aufgebraucht und ausgeschieden wird. Dabei steigt die renale Kreatininexkretion aber nicht sicher an, was naheliegend wäre. Vielmehr verläßt der Stickstoff in Form von Harnstoff und Kreatin den Körper, d.h., das übliche Ausscheidungsprodukt des Kreatins aus der Skelettmuskulatur, nämlich Kreatinin wird offenbar gar nicht erst gebildet. Es gibt zwar einige Berichte darüber, daß während einer posttraumatischen Kataboliephase Kreatin in großen Mengen ausgeschieden wird. Die Kreatinausscheidung jedoch systematisch, d.h. in ihrem quantitativen und zeitlichen Ablauf zu untersuchen, ist unseres Wissens bislang noch nicht geschehen. Deshalb wollten wir speziell in dieser Arbeit beobachten, ob und wieviel Kreatin von bestimmten Patienten in bestimmten Zeiträumen nach schwerem Trauma ausgeschieden wird. Um schließlich den Verlust an Zelleiweiß zu spezifizieren, stellten wir die Kreatininexkretion in Beziehung zu den Stickstoff-, Phosphat- und Kaliumverlusten unserer Patienten. Dabei war uns aber die gängige Methode der Erstellung einer Stickstoffbilanz zu unsicher, und so prüften wir, ob es legitim ist, aus der ermittelten Harnstoffexkretion die Stickstoffausscheidung zu berechnen. Mit einem für den medizinischen Gebrauch bislang unüblichen Verfahren bestimmten wir direkt die Stickstoffausscheidung im Urin. Außerdem versuchten wir, durch Messung von Cortisol im Serum wenigstens eine der in Betracht kommenden hormonellen Ursachen für die Katabolie abzuklären.

2. Material und Methode

Seit nunmehr etwa vier Jahren wird auf unserer Intensivstation ein kleines Labor betrieben, in dem wir unabhängig vom zentralen klinisch-chemischen Labor des Hauses in der Lage sind, verschiedene Parameter des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie der Nierenfunktion zu bestimmen, wie z.B. Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff und Glukose im Plasma und im Urin. Die Ergebnisse werden mittels eines Tischcomputers und eines dafür erstellten Programms mit dem jeweiligen Harnzeitvolumen verrechnet. Das Resultat ist unser sog. "Urin-Report", der täglich von jedem Patienten der Station erstellt wird und auf den wir zur Beurteilung der Nierenfunktion auch nicht mehr verzichten möchten.

Abb. 1 zeigt einen entsprechenden Computerausdruck am Beispiel des Patienten G.K. aus dieser Studie am 7. Tag nach dem Trauma (siehe auch Tab. 1 bis 3). Auffällig an diesen Ergebnissen sind die hohen Werte des Harnzeitvolumens, der osmolaren Exkretion, der Urinosmolarität und damit der osmolaren Clearance und der Rücknahme von osmotisch freiem Wasser (TCH_2O). Deutlich erhöht sind auch Kreatinin- und Harnstoffclearance, und entsprechend liegt bei einer extrem hohen Harnstoffausscheidung der Plasmaharnstoffspiegel nur mäßig über der Norm. Schließlich ist eine deutliche Antinatriurese und eine massive Glukosurie bei Hyperglykämie sichtbar. Über einen Teil der Veränderungen, die in unseren Augen für die posttraumatische Stoffwechselsituation typisch sind, werden wir noch ausführlich berichten und diskutieren.

2.1. Patienten

Die Grundlage der hier vorgelegten Studie bildeten 19 schwer-

Institut für Anaesthesiologie

Forschungslabor H2/I2B

URIN-REPORT

Messung 7 8.2.82

xx, m, 21 J 180 cm 70 kg

TKW 43,3 l Oberfl. 1,89 m²

Sammelperiode: 6.00 h bis 6.00 = 1440 min

Urinvolumen 3480 ml = 2,42 ml/min

U Osmol	907 mosmol/kg		
P Osmol	300 mosmol/kg	theoret. 287,1 mosmol/kg	Delta 12,9 mosmol/kg
U/POsmol	3.04		
C Osmol	7.36 ml/min		
Tc H ₂ O	4.94 ml/min	Ex-Osmol 3156.4 mosmol/24 h = 100 %	

U Kreat	66 mg%	
P Kreat	0.8 mg%	
U/PKreat	77.6	
C Kreat	187.6 ml/min	= 143.95% Soll (130.36 ml/min)
Ex-Kreat	2.30 g/24 h	= 123.61% Soll (1.86 g/24 h)

U Urea	2610 mg%	
P Urea	64.0 mg%	Delta P Urea + 14.0 mg%
U/PUrea	45.8	
C Urea	110.7 ml/min	= 59.0% C Kreat
Ex-Urea	90.83 g/24 h	= 42.39 g H-N (Urin) 1514.1 mosmol/24 h = 48.0 %
H-N Defizit/24 h		47.22 g H-N (gesamt)

U Na	34.3 mmol/l	
P Na	134.5 mmol/l	
Ex-Na	119.36 mmol/24 h	220.8 mosmol/24 h = 7.0 %
Frakt.Na-Exkretion	0.33%	

U Ka	62.8 mmol/l	
P Ka	4.96 mmol/l	
Ex-Ka	218.54 mmol/24 h	404.3 mosmol/24 h = 12.8 %

U Gluc	3530	
P Gluc	331 mg%	
Ex Gluc	122.84 g/24 h	683.0 mosmol/24 h = 21.6 %

KOD	0.0 mmHg	Ex-Osmol Rest 334.1 mosmol/24 h = 10.6 %
-----	----------	--

Abb. 1: Computerbogen mit den "Grundparametern"

verletzte Patienten, die wir in der Regel mindestens drei Wochen lang beobachtet haben. Eine Ausnahme bildete ein Patient, der nur 16 Tage auf der Intensivstation zubringen mußte. Die längste Verlaufsaufzeichnung dauerte 37 Tage. Der Unfalltag wurde als "Tag Null" bezeichnet und fand in der Dokumentation der Befunde und in der Bilanzerstellung keine Berücksichtigung, da es uns nicht möglich war, das Therapieschema, nach dem am Unfallort bzw. im Notarztwagen vorgegangen war, genau genug zu rekonstruieren. Unsere Verlaufsb Beobachtung begann also einheitlich bei jedem Patienten am 1. Tag nach dem Trauma. Entsprechend Tab. 1 untersuchten wir ein relativ homogenes Kollektiv von vorwiegend jüngeren Männern (es war nur eine Frau dabei), deren Altersmedian bei 33 Jahren lag. Der Durchschnittswert für die Größe betrug 178 cm, für das Körpergewicht 75 kg und für die Körperoberfläche 1,93 m². Alter, Geschlecht und anthropometrische Daten der 19 in Rede stehenden Patienten sind der Tab. 1 zu entnehmen. In den Tabellen 2 a und b sind die Beobachtungszeit nach dem Unfall und die Art der Verletzungen möglichst detailliert aufgelistet. Es ist ersichtlich, daß alle Patienten entweder ab dem Unfalltag, oder ab dem Tag nach dem Unfall beobachtet werden konnten, und daß nur zwei Patienten von 19 kürzer als bis zum 21. Tag nach dem Trauma unter unserer Überwachung standen.

Alle Patienten hatten beim Unfall diverse Knochenbrüche und ein mehr oder weniger schweres Schädelhirntrauma erlitten, wobei bei 13 Patienten dieses Kollektivs das schwere Schädelhirntrauma den Krankheitsverlauf bestimmte. Die Einteilung in leichtes bzw. schweres Schädelhirntrauma erfolgte relativ grob anhand der Dauer der Bewußtlosigkeit, der computertomographischen Ergebnisse, der neurologischen Symptomatik und der Notwendigkeit von neurochirurgischen Interventionen. Bei

den restlichen 6 Patienten stand in 3 Fällen das schwere Thoraxtrauma, in 2 eine ausgedehnte Gesichtsschädelzertrümmerung und in einem Fall multiple Extremitätenfrakturen im Vordergrund. Nach der Terminologie von BAKER et al (2), die den Körper in 6 Regionen aufteilten (Kopf und Hals, Gesicht, Thorax, Abdominal- und Beckenorgane, Extremitäten und Beckengürtel und Gesamtkörperoberfläche), hatte nur ein Patient Verletzungen in nur einer Region, 4 waren in 2 Regionen verletzt, 6 in 3, 7 in 4 und einer in 5 Regionen. Die zum Teil recht ausgedehnten Operationen erfolgten je nach Dringlichkeit sofort am Unfalltag, oder, bei weniger dringlichen Indikationen, wenn sich der Zustand des Patienten weitgehend stabilisiert bzw. gebessert hatte. Insgesamt mußten an 17 Patienten 37 separate Operationen durchgeführt werden, nur zwei Patienten bedurften keines operativen Eingriffs. Es wurden unter anderem 7 periphere Osteosynthesen, 6 Laparotomien, 11 maxillo-faciale Rekonstruktionen, 3 Kraniotomien und 2 Thorakotomien vorgenommen. In Tab. 3 ist die Beatmungszeit und die Art der operativen Eingriffe aufgelistet. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug 19 Tage (6 - 37). Weiter ersichtlich aus Tab. 3 ist die Dexamethasontherapie, die ja sicher den Stoffwechsel in gewisser Weise mit beeinflußt haben könnte (siehe auch Punkt 3.11.).

Alle unsere Patienten zeigten eine gute, zumindest aber eine ausreichende Nierenfunktion, d.h. Patienten mit einem dialysepflichtigen akuten Nierenversagen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen aber waren solche, die nur eine zeitlich begrenzte oder eine kompensierte Verschlechterung der Nierenfunktion aufwiesen. Diuretika wurden nur in den seltensten Fällen nach strengster Indikationsstellung verabreicht (im Durchschnitt nur an 3 Tagen

Patient	Geschlecht	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Körperoberfl. (m ²)	Alter (a)
H.S.	m	80	180	1,99	50
S.B.	w	60	162	1,63	40
J.M.	m	74	186	1,98	21
H.D.	m	78	178	1,96	43
G.W.	m	65	174	1,78	22
M.V.	m	76	185	1,99	31
W.F.	m	80	172	1,93	24
H.S.	m	85	182	2,06	26
P.B.	m	70	170	1,81	34
H.H.	m	75	173	1,88	33
K.K.	m	65	173	1,67	61
G.H.	m	70	170	1,81	16
G.K.	m	107	175	2,21	53
G.K.	m	70	180	1,89	22
A.F.	m	70	170	1,81	40
J.H.	m	76	180	1,93	50
J.G.	m	79	181	1,99	17
J.R.	m	75	180	1,94	22
G.K.	m	100	185	2,24	45
Median		75	178	1,93	33

Tab. 1: Geschlecht, Alter und anthropometrische Daten der
19 von uns beobachteten Patienten

Patient	Beob. Zeit (J)	Diagnose
H.S.	0 - 23	Schweres SHT, Schädelbasisfraktur, Rippenfrakturen
S.B.	0 - 16	<u>Schweres SHT</u>
J.M.	0 - 37	Schweres SHT, Milz-, Leber-, Blasenzerreißung, Beckenfrakturen, Atemstillstand bei Ankunft
H.D.	0 - 37	<u>Schweres SHT</u> , Rippenserienfraktur, Hämatothorax, Fraktur 4. BWK
G.W.	0 - 21	Leichtes SHT, Aortenruptur, Hämatothorax, retroperitoneales Hämatom, Schädelbasis-, Unterkieferfraktur
M.V.	0 - 23	<u>Schweres SHT</u> , Le Fort III-Fraktur
W.F.	0 - 21	Leichtes SHT, Le Fort III-, Rippenserien-, Ulnafraktur, Milzruptur
H.S.	1 - 35	Schweres SHT, Schädelbasis-, Mittelgesichtsfraktur
P.B.	0 - 22	Schweres SHT, Radius-, Patella-, <u>Le Fort III-Fraktur</u>
H.H.	1 - 18	Kalotten-, Schädelbasis-, 9. BWK-, Rippenserienfraktur, ARDS
K.K.	0 - 20	Leichtes SHT, Schädelbasis-, Jochbein-Unterkiefer-, Rippenserienfraktur

Tab. 2a

Patient	Beob.Zeit (d)	Diagnose
G.H.	0 - 23	Leichtes SHT, Jochbein-, Femur bds.- 3. LWK-, offene Unterschenkeltrümmer- fraktur, Pfählung
G.K.	0 - 25	Schweres SHT, Pneumothorax, Leberriß, Abriß am Ileum, Oberarm-, Knöchelfraktur
G.K.	0 - 23	Schweres SHT, offene Femur-, Tibia-, Fibula-, Beckenfraktur
A.F.	1 - 27	Schweres SHT, Kalotten-, Frontobasis-, Unterkiefer-, Femurfraktur-, Rippenserien- fraktur, Pneumothorax
J.H.	0 - 37	Schweres SHT, Impressions-, Clavicula-, BWK-, Rippen-, Schädelbasis-, Mittelge- sichtsfraktur
J.G.	1 - 28	Leberruptur, Lungenkontusion, Hämatothorax, Becken-, 5.-7.BWK-, Schädelbasisfraktur
J.R.	0 - 31	Schweres SHT, Nierenruptur links, Schädel- basis-, Metacarpalfraktur
G.K.	1 - 28	Schweres SHT, Impressionsfraktur, Pfählungs- verletzung, Le Fort III-, Schädelbasis-, Beckenfraktur

Tab. 2 a und b: Beobachtungszeit und Diagnosen der von uns beobachteten 19 Patienten. Die Häufigkeit des schweren Schädelhirntraumas (SHT) ist erkennbar

Pat.	Beatm. zeit (d)	Dexa-Th. (d)	Operationen
H.S.	0 - 18	--	Frontobasisrevision (10.)
S.B.	0 - 16	9	-----
J.M.	0 - 37	3	Laparotomie (0.,4.), epidurales Hämatom (6.), Blasenrevision (16.)
H.D.	0 - 37	14	Thorakotomie (0.), Kraniotomie (5.)
G.W.	0 - 6	10	Laparotomie (0.), Thorakotomie (1.), Unterkiefer (18.)
M.V.	0 - 19	--	Frontobasisrevision (16.)
W.F.	0 - 19	--	Laparotomie (0.), Tracheotomie (1.), Frontobasisrevision (6. und 13.)
H.S.	1 - 24	9	Frontobasisrevision und Tracheotomie (1.), Frontobasisrevision (15.)
P.B.	0 - 22	--	Osteosynthese Patella und Radius (1.), Orbitabodenrev., frontomax. Aufh. (18.)
H.H.	1 - 13	--	-----
K.K.	0 - 19	--	Tracheotomie, Orbitaboden- und Jochbeinrevision (12.)
G.H.	0 - 13	--	Osteosynthese bd. OS, fix.ext.bd. US (0.) Tracheotomie (1.), Jochbeinrevision (11.)
G.K.	0 - 16	--	Osteosynthese Oberarm (0.)
G.K.	0 - 11	15	Osteosynthese Femur und Tibia (0.), Symphysenverplattung (19.)
A.F.	1 - 23	3	Osteosynthese Femur und Sprunggelenk (6.) Frontobasisrev. (11.), Bandnaht (13.)
J.H.	0 - 22	11	Tracheotomie (3.), Kraniotomie (15.)
J.G.	1 - 25	--	Laparotomie (1.)
J.R.	0 - 15	--	Nierenbeckenplastik (0.)
G.K.	1 - 21	--	Kraniotomie (1.), Laparotomie (0.), Schädelbasisrev. (13.), Fix.ext.Becken (6.)

Tab. 3: Beatmungszeit, Dexamethasontherapie und durchgeführte Operationen bei den 19 von uns beobachteten Patienten

während der gesamten Beobachtungszeit pro Patient). 6 Patienten wurden nie diuretisch behandelt, 11 Patienten bekamen Furosemid in einer mittleren Tagesdosis von 10 mg an 31 Patiententagen verabreicht, 6 Patienten erhielten Mannit (mittlere Tagesdosis 30 g) an 17 Patiententagen und ein Patient hatte 5 Tage lang Spironolacton. Daraus kann man bei einer Gesamtbeobachtungszeit aller Patienten von 526 Tagen schließen, daß diese doch extrem zurückhaltende diuretische Therapie auf unsere Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion, wenn überhaupt, dann einen überaus geringen Einfluß gehabt haben dürfte.

Monitoring von Herz-, Kreislauf-, Lungen- und Nierenfunktion und therapeutische Maßnahmen erfolgten bei unseren Patienten nach den neuesten Erkenntnissen der Intensivmedizin. Die Ernährung erfolgte zunächst parenteral mit Glukose und Insulin, Elektrolytlösungen und Aminosäuren. Sobald es der Zustand erlaubte, erhielten die Patienten zusätzlich standardisierte Sondenkost über eine Magensonde. Wo dies nicht möglich war, wurden Fettlösungen parallel mitinfundiert. Bei Bedarf wurden Antibiotika verabreicht. Eine Prophylaxe von Gastrointestinalblutungen und Thrombosen und eine typische Physiotherapie erfolgten regelmäßig.

Die Gewinnung des Untersuchungsmaterials bereitete keine Schwierigkeiten, da alle Patienten einen zentralvenösen Zugang und einen Blasenkatheter hatten. Die tägliche Probenentnahme für die Analysen aus Serum oder Plasma und 24-Stunden-Sammelurinen war also nahezu lückenlos möglich. Exkretionen über Faeces, Schweiß, Erbrochenes u.a. wurden nicht quantifiziert. Die Beobachtung wurde beendet, wenn die exakte Überwachung nicht mehr gewährleistet war, d.h., wenn die

Patienten den Blasenkatheter oder den intravenösen Zugang entfernt bekamen und somit Ein- und Ausfuhr nicht mehr genau bestimmbar waren, oder wenn sie auf eine Normalstation bzw. in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden. Alle Patienten dieses Kollektivs konnten in einem mehr oder weniger gebesserten Zustand die Intensivstation verlassen.

Die Patienten, bei denen zur Überprüfung der Meßmethodik die Stickstoffexkretionen im Urin gemessen wurden, waren relativ unspezifisch ausgewählt worden. Es waren 20 Intensivpflegepatienten, die sich im November 1982 auf unserer Station befanden, und die lediglich in ihrer Harnstoffausscheidung einen möglichst weiten Bereich abdecken sollten (wir fanden Exkretionen von 6 bis 105 g Harnstoff/Tag).

2.2. Probengewinnung und Meßmethoden

Der Urin wurde jeweils 24 Stunden lang von 6 bis 6 Uhr gesammelt. Am Ende dieser Sammelperiode wurden aus zentralvenösen oder arteriellen Gefäßkathetern mit heparinisierten Spritzen 5 ml Blut entnommen, sofort zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Aus diesem Untersuchungsmaterial wurden gemessen:

- a) Osmolarität (Gefrierpunktserniedrigung, Osmometer, Fa. Advanced Instruments),
- b) Natrium und Kalium (Flammenphotometer, Fa. IL),
- c) Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentration in Plasma und im 1 : 10 verdünnten Urin (Harnstoff-, Kreatinin- und Glukoseanalyzer 919 Fa.IL). Dabei wurde Glukose nach der Trinderreaktion mit Oxidase-Peroxidase und Harnstoff

nach der Berthelot-Reaktion (Urease - Glutamatdehydrogenase) bestimmt. Die Kreatininmessung im Plasma und im Urin erfolgte in dem Autoanalyser mit Pikrinsäure nach der Jaffé-Reaktion, im Plasma allerdings nicht nach der allgemein üblichen Methode, bei welcher das "total chromogen" bestimmt wird, d.h., dieses Ergebnis setzt sich zusammen aus dem Kreatinin und einer nicht näher bestimmbaren Menge von Nichtkreatinin-Chromogen. Unser Meßgerät arbeitet nach einer modifizierten Jaffé-Reaktion, bei welcher durch einen Kunstgriff im Timing der enzymatischen Reaktion und der fotometrischen Ablesung nur das "true creatinine" gemessen wird. Bei der Bestimmung des Kreatinins als "total chromogen" fiel der Meßwert um 25% höher aus. Bei Kreatininbestimmungen im Urin ist die Unterscheidung von "total chromogen" und "true creatinine" hinfällig, da sich dort kaum chromogene Substanzen befinden, die die Meßreaktion verfälschen würden.

- d) Anorganisches Phosphat im Plasma und Urin (Molybdat-Methode, Fa. Merck, Spektralfotometer Super Scan 3, Fa. Varian),
- e) Plasmaproteinkonzentration (Biuret-Methode, Fa. Boehringer, Fotometer Eppendorf, PCP 121),
- f) Cortisolkonzentration im Serum (radioimmunologische Bestimmung, Fa. Rohm und Haas). Cortisol wurde im Institut für klinische Chemie des Klinikums Großhadern (Vorstand Prof. Dr. M. Knedel) bestimmt.*
- g) Die Kreatinkonzentration im Urin wurde nach der Methode von EGGLETON et al bestimmt. Das Prinzip dieses Verfahrens

* Für die Bestimmung der Cortisolproben im Serum unserer Patienten danken wir Herrn Prof. Vogt und Herrn Dr. Braun.

ist, daß nach der Verdünnung des Harns (1 : 10) Kreatin mit Diacetyl in Gegenwart von Alpha-Naphtol eine rotgefärbte Verdünnung bildet, deren Extinktion fotometrisch gemessen wird. Meßfehler, die dadurch entstehen, daß Urin häufig Substanzen enthält, welche die Diacetylreaktion stören, können dadurch eliminiert werden, daß eine zweite Urinprobe mit einer bekannten Menge Kreatin versetzt wird (Zumischprobe) und dann die Diacetylreaktion durchgeführt wird.

h) Messung von gebundenem Stickstoff

Die Stickstoffanalysen wurden mit dem Digital-Stickstoff-Detektor Modell 720 in Verbindung mit dem Pyroreaktor 771 durchgeführt, beide hergestellt von der Fa. Antek Instruments Inc. Houston. Das Prinzip, nach dem dieser Stickstoff-Detektor arbeitet, beruht auf der Messung der Lichtemission bei der flammenlosen Reaktion zwischen Ozon und Stickstoffoxid. Dieser Vorgang ist als Chemolumineszenz bekannt. Die Menge des emittierten Lichts wird spezifisch (ab 650 nm) und quantitativ mittels einer Photomultiplieröhre gemessen, die am Ende der Reaktionskammer angebracht ist. Zuvor muß aller Stickstoff in den angeregten Zustand von Stickstoffoxid gebracht werden. Dies geschieht im Pyrolyseofen. Nachdem eine Probe in den Ofen eingeführt wurde, wird der gebundene Stickstoff aufgrund der hohen Temperatur (im Zentrum des Ofens herrscht eine Temperatur von 1050° C, welche mittels eines Thermostaten sehr konstant gehalten werden kann) und der 96%-igen Sauerstoffatmosphäre nahezu vollständig in Stickstoffoxid umgewandelt. Stickstoffdioxid kann dabei nicht entstehen, da oberhalb von 540° C Stickstoffdioxid zu Stickstoffoxid wird. Wichtige Teile des Apparates sind in Abb. 2 dargestellt.

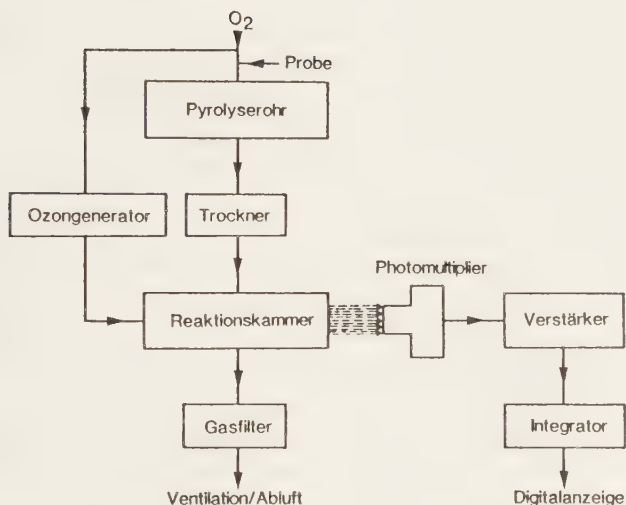


Abb. 2: Anordnung der wichtigsten Funktionsteile des von uns verwendeten Stickstoffanalyzers

Gibt man also eine Probe mit einer bestimmten Menge an gebundenem Stickstoff in die Quarzröhre des Pyrolyseofens, so wird dieser gebundene Stickstoff beim Durchlaufen der Hochtemperaturzone in Stickstoffoxid umgewandelt. Ein Transportgas (wir verwendeten Sauerstoff) führt die Verbrennungsprodukte durch einen Trockner um möglichst viel Wasser zu entfernen. Die getrockneten Gase werden dann in die Reaktionskammer geleitet, wo sie mit Ozon zusammentreffen. Die daraufhin emittierten Photonen werden mit der Photomultiplerröhre gemessen. Über

entsprechende Verstärker wird dieses Signal in einen Meßwert "übersetzt". Der Photomultiplier ist durch Filter vor sichtbarem und UV-Licht geschützt und ist sensitiv auf langwelliges Licht (ab 620 nm). Dies verleiht dem Gerät die Spezifität für die Stickstoffanalyse, da andere Elemente, wie Schwefel und Chlor, zwar ebenfalls reagieren, aber ein Licht kürzerer Wellenlänge emittieren. In seiner ursprünglichen Ausführung (hergestellt wurde das Gerät für die Industrie, z.B. für Stickstoffanalyse im petrochemischen Bereich) konnte man Proben, gelöst in organischen Lösungsmitteln direkt durch ein Silikonseptum in den Strom des Trägergases injizieren, und eine Ofentemperatur von 800° C war ausreichend, um diese flüchtigen, leicht entflammbaren Proben ausreichend, und vor allem reproduzierbar, zu verbrennen. Mit unseren wässrigen Lösungen jedoch (Urin 1 : 100 mit Aqua dest verdünnt) wurden die Ergebnisse erst zufriedenstellend bei Temperaturen von 1050° C im Zentrum des Ofens. Bei dieser hohen Temperatur verklebten jedoch die festen Bestandteile des Urins die Injektionskapillare der Quarzröhre. So beschlossen wir, die Röhre zur Analyse von Flüssigkeiten durch das von der Firma gelieferte Feststoffrohr zu ersetzen, bei welchem die Probeneingabe mittels eines mit Quarzwolle gefüllten Schiffchens erfolgt (siehe Abb. 3). Dieses Schiffchen wird mechanisch in das Pyrolyserohr eingeführt. Um die Kühlung des Schiffchens zu beschleunigen, welches sich beim Einführen der Probe in die Verbrennungszone natürlich sehr aufheizt, bauten wir einen Kühlmantel um den außerhalb des Ofens liegenden Teil des Pyrolyserohrs. So waren wir in der Lage, alle 90 Sekunden eine Probe zu vermessen. Injiziert wurden die Urinproben mit einer 10 µl-Spritze der Fa. Hamilton und zwar in Mengen von 7,0 - 7,5 µl.

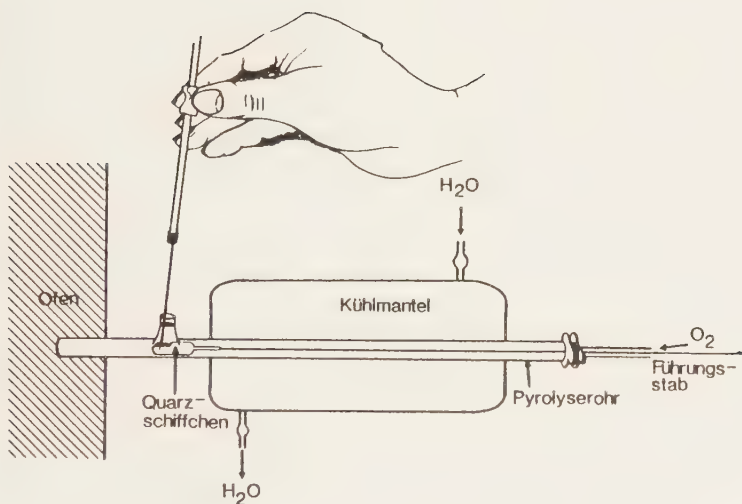


Abb. 3: Schematische Darstellung der Einführung der Probe in das Quarzschißchen des Pyrolyserohres. Dargestellt ist auch der äußere Kühlmantel.

Zur Erstellung der Eichgeraden verwendeten wir 1 : 100 verdünnte Harnstofflösungen (Harnstoff in Aqua dest) von 0,25 bis 4%, da bei Harnstoff die Menge des enthaltenen Stickstoffs durch die Multiplikation mit dem Faktor 28/60 leicht errechnet werden kann. Der Analyzer gab die Stickstoffkonzentration dieser Harnstofflösungen als lineare Regression mit einer Korrelation von 0,9977 wider (siehe Eichgerade in Abb.4).

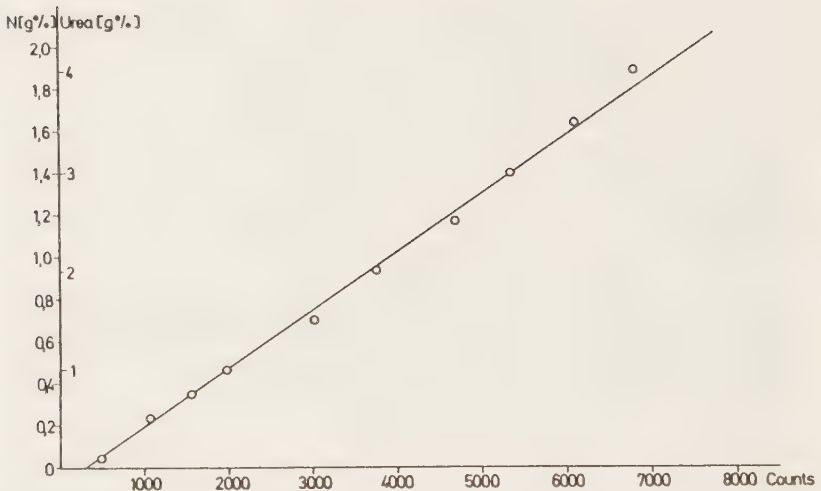


Abb. 4: Eichgerade des von uns verwendeten Stickstoff-Analyzers, dargestellt sind Stickstoff- bzw. Harnstoffkonzentrationen gegen die mit der Photomultiplerröhre gemessenen Counts

Nach dieser Eichgeraden wurde dann aus den Meßergebnissen der Urinproben der Stickstoffgehalt des Urins berechnet.

Ein Problem bereitete uns die Inhomogenität der Urine, d.h., nicht gelöste Zellbestandteile, Eiweißstoffe, Kristalle etc. hatten einen beträchtlichen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Dies versuchten wir möglichst wettzu-

machen, indem wir die 1 : 100 mit Aqua dest versetzten Urinproben vor der Analyse 10 Minuten lang in dem Ultraschallgerät Sonorex RK 510 H der Fa. Bandelin homogenisierten und zusätzlich vor jeder Probeninjektion per Hand nochmals aufschüttelten. Mit dem beschriebenen modifizierten Geräteaufbau und der Methodik, die Proben aufzubereiten, erhielten wir recht zufriedenstellende Ergebnisse.

In Abb. 5 stellten wir die Resultate der Stickstoffmessungen von 20 Patientenurinen mit möglichst unterschiedlichem Stickstoffgehalt den Werten der Harnstoff-Stickstoffanalysen aus unserem Stationslabor gegenüber und erhielten dabei eine Gerade mit einer Korrelation von $r = 0,97$. Die Gleichung dieser linearen Regression lautet $y = 0,943 x - 1,866$. Diese wich von der Identitätslinie um durchschnittlich 2 g/24 h nach rechts und unten ab, was bedeutet, daß den Harnstoff-Stickstoffexkretionen über den gesamten Meßbereich eine Exkretion von 5 - 50 g N pro Tag etwa 2 g/24 h aufgeschlagen werden müssen, um die Gesamtstickstoffexkretion im Urin zu erhalten.

Um letzte Unsicherheiten auszuräumen (es handelte sich ja um ein für den medizinischen Gebrauch neues Verfahren), baten wir den Ernährungswissenschaftler und Anaesthesiologen Herrn Prof. Dr. Dr. A. Grünert von der Universität Ulm, uns 20 Urinproben von Patienten unserer Station, die in den Harnstoffausscheidungen einen Bereich von 6 - 105 g/24 h abdeckten, nach seiner Methode der Elementaranalyse zu vermessen. Beim Vergleich der Ergebnisse aus der Analyse nach dem Chemolumineszenzverfahren und der Elementaranalyse ergab sich eine sehr genaue Übereinstimmung mit einer Korrelation von $r = 0,994$. Zusammen mit dieser Rückversicherung

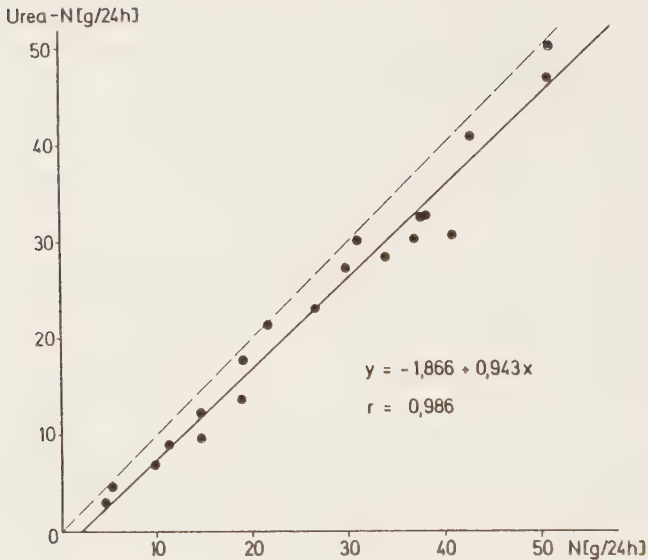


Abb. 5: Vergleichsmessungen der Harnstoff-Stickstoffexkretion, wie sie mit dem Harnstoffanalyzer in unserem Stationslabor ermittelt wurde und der Gesamtstickstoffexkretion, wie sie mit dem von uns verwendeten Stickstoffanalyzer der Fa. Antek ermittelt werden konnte, für 20 Patientenurine mit sehr unterschiedlichem Stickstoffgehalt. Die gestrichelte Gerade entspricht der Identitätslinie.

hielten wir es für legitim, die Daten der Stickstoffexkretion aus den Werten der Harnstoffausscheidung durch Addition von zusätzlich 2 g/24 h zu errechnen.

Zum Verfahren der Stickstoffbestimmung mit Hilfe der Chemolumineszenz wäre noch anzumerken, daß es sich dabei um ein recht einfaches, sauberes und schnelles Vorgehen handelt (im Vergleich zur herkömmlichen Kjeldahl-Methode), welches für den Routinebetrieb durchaus einsetzbar wäre.

2.3. Berechnung und Ergebnisse

Das Harnzeitvolumen errechnet sich aus

$$UV = \frac{24 \text{ h-Urinvolumen}}{1440} \text{ (ml/min)}.$$

Als Exkretion bezeichnet man das Produkt aus der Konzentration eines Stoffes im Harn und dem Harnzeitvolumen. Die Harnstoffexkretion errechneten wir also wie folgt:

$$\text{Urea-Ex} = 24 \text{ h-UV} \times \text{U-Urea} \text{ (g/24 h)}.$$

Analog dazu wurden die Exkretionen von Kalium und Phosphat bestimmt. Zur Errechnung der Stickstoffexkretion verwendeten wir die Harnstoffexkretionswerte, rechneten diese durch Multiplikation mit 28/60 in Harnstoff-Stickstoff um und schlugen, gemäß unseren Ergebnissen der Stickstoffanalyse nach dem Chemolumineszenzverfahren, die ermittelten 2 g Stickstoff pro Tag auf.

Eine gewisse Ungenauigkeit liegt diesen Verfahren insofern zugrunde, als wir nur die renalen Exkretionen berücksichtigt haben, nicht aber die Ausscheidungen obengenannter Stoffe über Faeces, Schweiß u.a. Man muß also immer vor Augen haben, daß unsere Werte für die Exkretionen zwangsläufig etwas zu niedrig lagen.

Für die Abschätzung der Zuführen von Kalium, Phosphat und Stickstoff waren die Konzentrationen auf den Infusionslösungen und Sondenkostetiketten angegeben. Wenn nur der Proteingehalt der jeweiligen Lösung vermerkt war, so errechneten wir den Stickstoffanteil nach der Formel:

$$\text{N-Gehalt} = \frac{\text{Proteingehalt}}{6,25}.$$

Tab.4 zeigt Kalorien-, Stickstoff-, Kalium- und Phosphatgehalt der von uns verwendeten Infusionen und Sondenpräparate.

Die Clearanceberechnung erfolgte nach der allgemein üblichen Formel:

$$C = \frac{U}{P} \times UV \text{ (ml/min)},$$

d.h. also, die Clearance C ist definiert als Produkt aus dem Verhältnis zwischen Urin- und Plasmakonzentration (U/P) eines Stoffes und dem Urinvolumen (UV) in ml/min. Als Plasmawert diente der Mittelwert der zu Beginn und am Ende einer 24 h-Urinsammelperiode gemessenen Plasmakonzentrationen.

2.4. Sollwertbestimmungen

Die Kreatininclearance ist entsprechend umfangreichen Untersuchungen von ROWE et al (88) abhängig von der Körpermasse (ausgedrückt als Körperoberfläche), vom Lebensalter und vom Geschlecht. So haben Menschen mit größerer Körper-

Präparat	Kalium (mmol/l)	Phosphat (mmol/l)	N (g/l)	kcal/l
NaH ₂ PO ₄ (1 molar)		1.000		
Laevulose 2,5 %				100
Laevulose 5 %				200
Glukose 5 %				200
Glukose 10 %				400
Glukose 20 %				800
Glukose 40 %				1.600
Glukose 50 %				2.000
Deltatrisolut 24 LGX				1.000
Deltatrisolut 40 LGX				1.600
Intralipid 10%				1.100
Aminohek 10%	-	-	16,4	410
Hepaminohek	-	-	13,4	365
Fresubin	32	24,2	6,1	1.000
Diät-Fresubin	40	19,0	9,0	1.120
Biosorbin MCT	42	19,0	6,4	1.000
Compleat B(Nutridrop)	36	46,6	6,8	1.068
Schleimsuppe	-	-	0,8	144
sondengäng.Normalkost	40	20,0	6,0	1.000

Tab. 4: Kalium-, Phosphat-, Stickstoff-, und Energiegehalt der von uns verwendeten Infusionslösungen bzw. Sondenpräparationen

oberfläche eine höhere Kreatininclearance als solche mit einer kleineren Körperoberfläche. Jüngere Menschen weisen höhere Werte auf als alte und Männer höhere Ergebnisse als Frauen. ROWE et al entwickelten eine Formel zur Berechnung des Sollwerts für die Kreatininclearance bei Männern, bezogen auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ in Abhängigkeit vom Lebensalter:

$$C_{\text{Kreat}} = 133 - 0,64 \times \text{Alter (Jahre)} \quad (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2).$$

Für Frauen gelten 93% dieses Wertes. Dieser Sollwert bezieht sich aber auf die allgemein übliche Bestimmung des Plasmakreatininspiegels als "total chromogen", was, wie unter Punkt 2.2. ausgeführt, bezogen auf das "true creatinine" um 25% zu hohe Werte für den Plasmakreatininspiegel und folglich nach der allgemeinen Clearanceformel um 25% zu niedrige Werte für die Kreatininclearance liefert. Wir multiplizierten deshalb die nach ROWE et al berechneten Sollwerte mit dem Faktor 1,25 und hatten somit den Clearancerichtwert unserer Patienten bei Bestimmung des Kreatinins als "true creatinine" erhalten.

Die Berechnung des Sollwerts der Kreatininexkretion erfolgte nach der Formel von TURNER und COHN (104) und stellt den Bezug her zwischen Kreatininausscheidung, Lebensalter, Größe und Gewicht:

$$\text{Kreat-Ex} = 0,0143 \times \text{Größe (cm)} + 0,00975 \times \text{Gewicht (kg)} - (\text{g}/24 \text{ h}) \quad 0,00734 \times (\text{Alter} - 20) - 1,391$$

Da die Bestimmung der Kreatininexkretion auf Messungen im Urin beruht, und dieser, im Gegensatz zum Plasma, frei ist von Nichtkreatinin-Chromogenen, entfällt hier die Umrech-

nung von "true creatinine" auf "total chromogen" und umgekehrt.

2.5. Erstellung der Bilanzen

Die Bilanzen errechneten wir im allgemeinen wie üblich aus der Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr. Nun mag diese Methode z.B. für Kalium in etwa ihre Richtigkeit haben, für divalente Ionen, wie Magnesium, Calcium und Phosphat jedoch, ist sie mit großen Fehlerquellen behaftet. PARFITT und KLEEREKOPER (80) stellten für diese Substanzen ein komplexes Schema der externen Bilanz und des "turnover" auf. Sie bezeichnen den Zuwachs des Körpers an einer bestimmten Substanz als definiert durch die Nettoabsorption (NA), welche die Differenz zwischen diätetischer Einfuhr (E) und fäkaler Exkretion (F) ist. Die Bilanz definierten sie als Differenz zwischen Nettoabsorption und Urinexkretion. Doch auch die Nettoabsorption steht nicht für sich, sondern wird gebildet aus der Differenz von absoluter Absorption (AA) und endogener Sekretion (ES):

$$NA = E - F \quad \text{oder} \quad NA = AA - ES$$

Dabei beinhaltet die absolute Absorption die Absorption der diätetischen Zufuhr (= wahre Absorption, WA) und die Absorption der endogenen Sekretion ("Reabsorption", RA). Der Teil der endogenen Sekretion, welcher nicht reabsorbiert wird, wird endogene faekale Exkretion genannt (EE), meßbar mit radioaktiv markiertem Material:

$$AA = WA + (ES - EE)$$

Die faekale Exkretion (F) setzt sich also zusammen aus endogener Exkretion (EE) und nicht absorbiertem diätetischer Zufuhr (NE):

$$F = EE - (ES - WA).$$

Diese Zusammenhänge sind in Abb. 6 schematisch dargestellt.

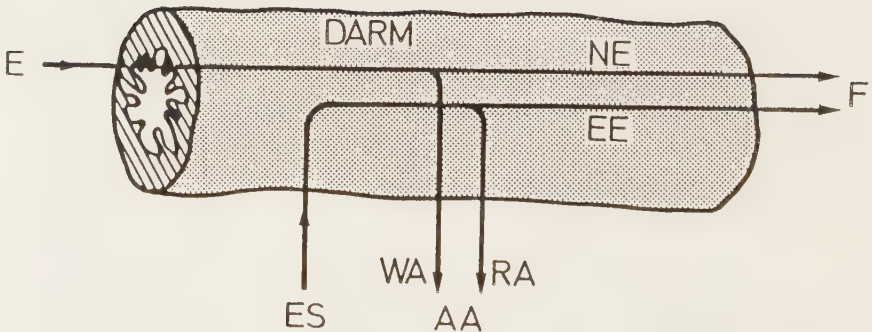


Abb. 6: Schematische Darstellung der enteralen Resorption von divalenten Ionen. Einzelheiten siehe Text (nach PARFITT und KLEEREKOPER, 80).

Nun sind zwar die obigen Erläuterungen interessant und wichtig für das Verständnis der komplexen Abläufe in der Ernährungsphysiologie, für die klinische Anwendung sind solch aufwendige Messungen und Berechnungen jedoch nicht praktikabel. Deshalb haben PARFITT und KLEEREKOPER (80) im Rahmen ihrer Bilanzstudien eine Formel entwickelt, nachdem sie festgestellt hatten, daß es sich bei der Nettoabsorption von Phosphat um eine lineare Funktion der Zufuhr handelt:

$$NA_{PO_4} = E_{PO_4} - 10 \mu\text{mol} / \text{kg KG} \times \text{Tag}.$$

Dabei steht NA für Nettoabsorption und E für die enterale Zufuhr. Andere Autoren geben für oral zugeführtes Phosphat eine Resorptionsquote von etwa 65% an, allerdings schwanken die Angaben erheblich (83).

Wir korrigierten unsere enteralen Phosphatzufuhren mit dem Faktor 0,65, gingen aber bei den gelegentlichen intravenösen Phosphatapplikationen natürlich von einer 100%-igen Aufnahme aus. Diese Bilanzerstellung ist zwar sicher besser als die bloße Subtraktion von Ein- und Ausfuhr für Phosphat, entspricht aber wahrscheinlich auch nur zum Teil der Wahrheit. So konnten wir z.B. auftretende Diarrhoen, die ja bei der Gabe von Sondenkost immer noch häufig vorkommen, in der Bilanzierung nicht berücksichtigen, auch wenn man davon ausgehen muß, daß eine beschleunigte Darmpassage die Resorption divalenter Ionen mitbeeinflussen sollte. Nun sind aber diese Überlegungen nicht mehr objektiv mit Zahlen zu belegen und fanden bei unseren Berechnungen keinen Niederschlag. Es erscheint uns wichtig, daß man sich immer wie-

der vor Augen hält, daß alle erstellten Bilanzen durch diese nicht meßbaren versteckten Verluste eher zu positiv veranschlagt wurden.

2.6. Darstellung der Ergebnisse

Die im folgenden dargestellten Abbildungen sind alle nach dem gleichen Muster angefertigt: Verschiedene Parameter wurden gegen die Zeit aufgetragen. In den Sammeldarstellungen sind alle Patienten vom 1. bis 21. Tag erfaßt. Es wurden der Medianwert als dicke, durchgezogene Linie, sowie Minima und Maxima als dünne gestrichelte Linien angegeben. Die Einzeldarstellungen, die der Verdeutlichung bestimmter Phänomene dienen sollen, dokumentieren den Krankheitsverlauf während der gesamten Beobachtungszeit für einzelne Patienten. Dabei überbrücken gestrichelte Linien die Tage, an denen keine Messungen vorgenommen werden konnten.

Die Verwendung des Medianwerts hat sich als probates Mittel erwiesen, um bei unserem doch recht kleinen Kollektiv die Verläufe durch extreme Abweichungen von der zentralen Tendenz nicht völlig zu verzerren. Nur der Median gibt in diesem Falle die zentrale Tendenz einigermaßen zutreffend wider, da er von einzelnen Extremwerten relativ wenig berührt wird. Der Median ist folgendermaßen definiert: Es ist der Wert, der in der Mitte aller Werte liegt, sodaß nicht mehr als die Hälfte aller Werte größer bzw. kleiner als der Median ist.

3. Ergebnisse

3.1. Ernährung

Abb. 7 gibt einen Einblick in das Ernährungsregime unserer Patienten. Wie schon erwähnt, werden die Befunde als Media-ne (dicke durchgezogene Linien) mit Minima und Maxima (gestrichelte Linien) dargestellt. Im Durchschnitt erhielten die Patienten ungefähr 3.500 kcal/Tag. Mit dieser hohen Kalorienzufuhr begannen wir jedoch nicht sofort nach stationärer Aufnahme. Damit sich der Stoffwechsel an so hohe Zufuhren adaptieren konnte, starteten wir etwa mit 1.500 kcal pro Tag und steigerten die Ernährung innerhalb von 5 Tagen auf etwa 3.500 kcal/Tag. In der Zeit, in der die volle Energiezufuhr erreicht war, lagen die Extreme bei maximal 6.000 und minimal bei 500 kcal/Tag. Die Minima von 500 bis 900 kcal/Tag am 16. bis 18. Tag stammen von einem Patienten, der an diesen Tagen auf Grund seiner schweren Verletzungen so verwirrt war, daß er sowohl den zentralvenösen Katheter als auch die Ernährungssonde nicht duldete und er somit über diese Tage kaum ernährt werden konnte. Erst nach der operativen Stabilisierung seiner Kieferfrakturen verlief die Nahrungszufuhr wieder planmäßig. Im übrigen stammen die Minima der Energie- (und auch der Stickstoffzufuhr) durchwegs von Patienten, die sich an den betreffenden Tagen großen operativen Eingriffen unterziehen mußten, und die deshalb in dieser Zeit nicht so hochkalorisch ernährt werden konnten.

Die Stickstoffgaben liefen in gewisser Weise parallel zu den verabreichten Energiemengen. Der Bedarf war mit einer Zufuhr von durchschnittlich 16 g/Tag (entsprechend etwa 100 g Protein) nach allgemeiner Vorstellung gut gedeckt.

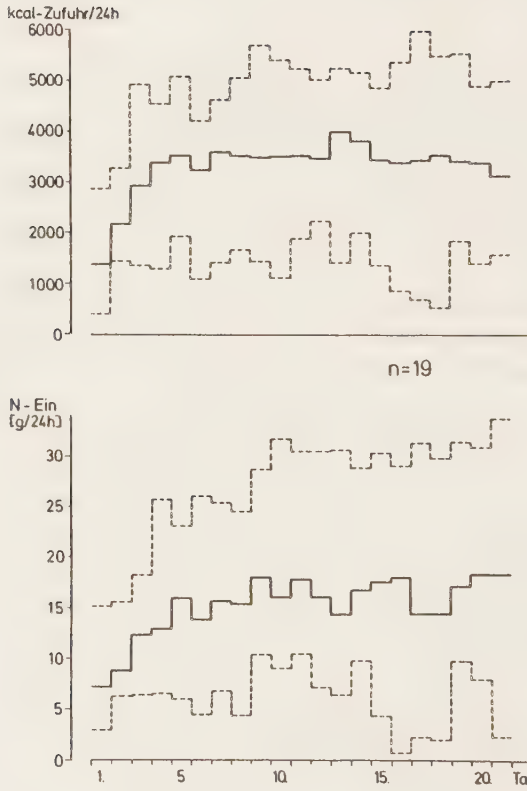


Abb. 7: Energie- und Stickstoffzufuhr der von uns untersuchten Patienten über 21 Tage nach dem Unfall

Wie bei den Kalorien war auch hier die mittlere Stickstoffzufuhr nach 5 Tagen auf einem Plateau (begonnen wurde mit ca. 7 g/Tag). Die Extremwerte lagen zwischen 0,8 und 33,5 g Stickstoff pro Tag, wobei auch in diesem Fall der Minimalwert von dem oben beschriebenen Patienten aus der Zeit stammt, als er weder einen intravenösen noch einen gastrointestinalen Zugang hatte. Die Kalorien- und Stickstoffzufuhr erfolgte, wie schon erwähnt, hauptsächlich in Form von Glukose- und Aminosäurelösungen, und, sobald der Zustand des Patienten es erlaubte, über eine Magensonde als fertige Sondenkost. Die Kalorien-Stickstoff-Relation lag im Schnitt bei 175. Auf die Bedeutung dieses Quotienten werden wir in der Diskussion noch kurz zu sprechen kommen (siehe Punkt 4.6.).

3.2. Plasmakreatinin und Kreatininclearance

Um die im allgemeinen gute Nierenfunktion unserer Patienten darzustellen, haben wir den Verlauf des Plasmakreatininspiegels und der Kreatininclearance skizziert (Abb. 8), die ja beide als gute Referenzwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion gelten. Der Median für den Plasmakreatininspiegel lag zwischen 0,8 und 1,1 mg/100 ml, und damit im Normbereich (0,8 bis 1,3 mg/100 ml). Die vergleichsweise hohen Maxima der Plasmakreatininspiegel und dazu eine entsprechend niedrige Kreatininclearance stammten von einem Patienten (H.D.), der auf Grund einer massiven Hirndrucksteigerung nach schwerstem Schädelhirntrauma die ersten drei Tage hochdosiert mit Barbiturat (Thiopental, nach Bedarf bis zu 1000 mg/h) behandelt wurde. Wie ausführlich in der Arbeit von BUTZ (18) aus unserem Labor dargestellt, kann ein solches "therapeutisches Barbituratcoma" zu einer ausgeprägten Drosselung

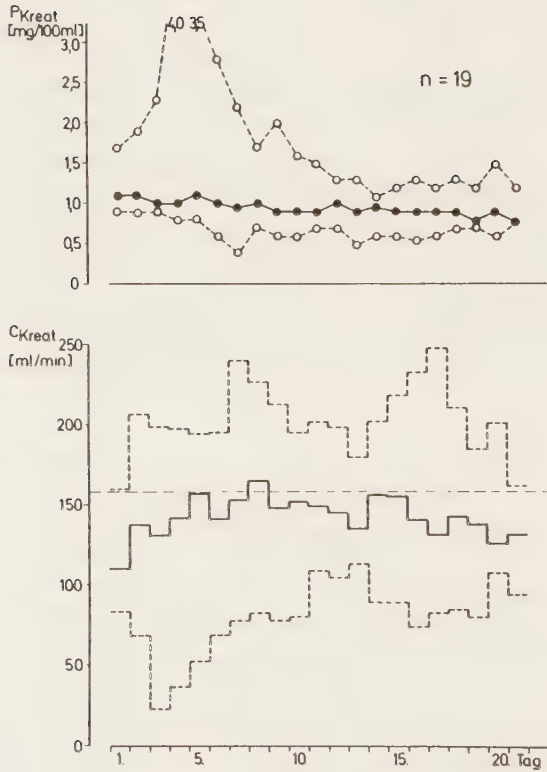


Abb. 8: Verlauf des Plasmakreatininspiegels und der Kreatinin-clearance bei den von uns untersuchten Patienten. Bei der Kreatininclearance ist der Sollwert von 158 ml/min als Median für das Gesamtkollektiv mitgeführt

der Kreatinin-clearance und damit zu einem konsekutiven Anstieg des Plasmakreatininspiegels führen. Diese Filtrationsdrosselung unter der Wirkung von hohen Barbituratdosen ist in der Regel nach Absetzen der Therapie wieder reversibel und wird unserer Meinung nach prärenal verursacht. Die Minima des Plasmakreatininspiegels lagen interessanterweise mit 0,4 bis 0,5 mg/100 ml außerhalb der unteren Normgrenze, was die Vermutung nahelegt, daß bei diesen Patienten die Kreatinin-clearance übernormal, oder aber die Kreatininproduktion unter der Norm lag (beides kommt vor).

Ein anderer Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Kreatinin-clearance (siehe Abb. 8 unten), die üblicherweise als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate angesehen wird. Die gestrichelte Linie bei 158 ml/min ist der Median der nach der Formel von ROWE et al (88) ermittelten Sollwerte aller unserer Patienten nach Korrektur mit dem Faktor 1,25 ("true creatinine"/"total chromogen", siehe Punkt 2.4.). In Abb. 8 fällt nun auf, daß der Median der Kreatinin-clearance, ausgehend von einem Wert von etwa 110 ml/min am 1. Tag, sich in ersten Tagen erst an den Sollwert "herantastet", um dann eine Zeitlang mehr oder weniger auf diesem Niveau zu bleiben. Am Ende der dritten Woche war der Wert jedoch wieder auf etwa 130 ml/min im Durchschnitt abgefallen. Die Minima der ersten 7 Tage stammen von dem zuvor bereits erwähnten Patienten H.D., der aufgrund der aggressiven Barbiturattherapie einen dramatischen Einbruch der Kreatinin-clearance erlitten hatte, was sich aber nach Absetzen des Medikaments wieder völlig zurückbildete. Interessant sind jedoch auch die Maxima in der Abb. 8 unten. Immer wieder einmal findet sich eine Erhöhung der Kreatinin-clearance post trauma auf Werte um 200 bis 250 ml/min, die damit beträchtlich über dem Sollwert liegt.

Dies Phänomen der Überschreitung der Clearance-Sollwerte nach Trauma ist in den Arbeiten von SCHIED (92) und von BUTZ (18) aus unserem Labor schon ausführlich untersucht und gewürdigt worden und wurde auch von LOIRAT et al (67a) bei Patienten nach schweren Verbrennungen gefunden.

3.3. Harnvolumen, Harnstoffausscheidung und osmolare Exkretion

Wie Abb. 9 zeigt, lag das mittlere Harnzeitvolumen unserer Patienten recht konstant bei 3 l/24 h. Die Minimalwerte sanken nur an einem Tag bei einem Patienten auf 0,75 l, sonst waren sie bei 1,5 l/Tag, was einer Urinausscheidung von etwa 1 ml/min entspricht. Somit kann man sagen, daß keiner unserer Patienten eine länger andauernde Oligurie (also eine Ausscheidung von weniger als 0,5 ml/min) entwickelte. Die relativ hohe durchschnittliche Urinproduktion und vor allem auch die Maximalwerte dazu werden verständlich, wenn man gleichzeitig die zum Teil immens hohe renale Harnstoffexkretion betrachtet, wobei ja Harnstoff bekanntermaßen etwa 40% des sogenannten "osmolaren Loads" ausmacht. Mit anderen Worten verursachten also die zunehmend hohen Harnstoffexkretionen eine osmotische Diurese mit entsprechend hohen Harnvolumina. Wenn man die normale 24-Stunden-Harnstoffexkretion eines Gesunden mit etwa 20 bis 30 g annimmt, so lagen entsprechend Abb. 9 unten die Medianwerte unserer Patienten zu Beobachtungsbeginn schon etwas über dem oberen Normwert, stiegen in den folgenden Tagen kontinuierlich an und erreichten am 8. Tag nach dem Trauma ihr Maximum mit im Mittel 63 g/24 h. Sie waren also im Vergleich zur normalen Harnstoffausscheidung gut verdoppelt. Diese hohen Exkretionen blieben während der gesamt-

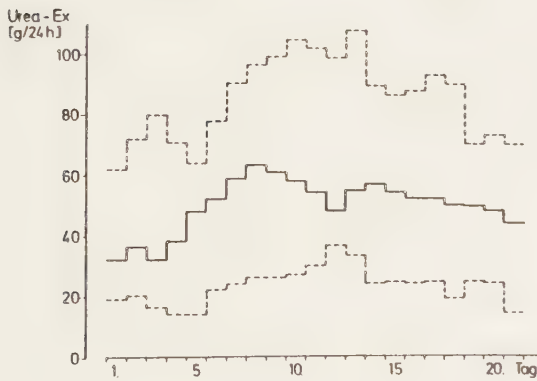
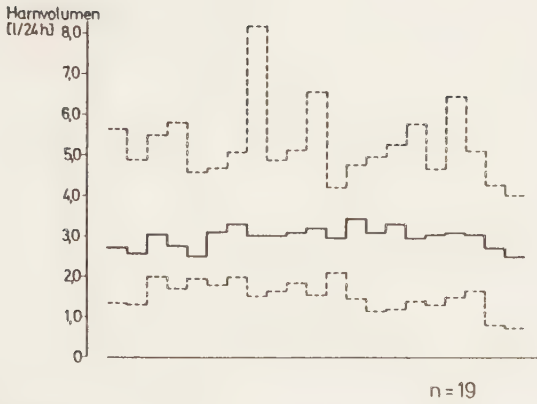


Abb. 9: Verlauf des Harnzeitvolumens und der Harnstoffexkretion bei den von uns untersuchten Patienten

ten Beobachtungszeit auf einem, gegenüber dem mittleren Maximalwert leicht abgemilderten Plateau und kehrten auch nach drei Wochen nicht annähernd zur Norm zurück. Die Minima der dargestellten Extremwerte wichen kaum vom Normwert ab, wohingegen die Maxima einigemal über die 100 g/Tag-Marke hinausgingen. Diese Extreme stammten von einem 22-jährigen Mann, bei dem das schwere Schädelhirntrauma den Krankheitsverlauf bestimmte (siehe auch Abb. 1). Mit der Ursache dieser hohen renalen Harnstoffausscheidung werden wir uns in der Diskussion noch auseinandersetzen.

Abb. 10 gibt nochmals einen Hinweis auf die Qualität der Nierenfunktion unserer Patienten. Dem mittleren Harnzeitvolumen von 3 l/Tag (dargestellt in Abb. 9) steht eine osmolare Gesamtexkretion von durchschnittlich 1.800 bis 2.000 mosm/Tag gegenüber. Das entspricht einer mittleren Urinosmolarität von ca. 600 mosm/l und damit einer guten Nierenleistung. Wäre die Konzentrationsfähigkeit der Nieren nicht gut gewesen und hätten die Patienten z.B. nur einen plasmaisotonen Urin ausscheiden können, so wäre ein Urinvolumen von etwa 7 l/Tag nötig gewesen, um das osmolare Load von durchschnittlich 2.000 mosm/Tag zu eliminieren. Die Minimalwerte entsprechen einer normalen osmolaren Exkretion (etwa 1.000 mosm/Tag), die Maximalwerte sind bedingt zum einen durch hohe Glukosegaben und Mannitoltherapie, zum anderen durch die extremen Harnstoffausscheidungen einzelner Patienten (siehe auch Abb.9 und Computerausdruck der Abb. 1).

Abb. 10 unten zeigt den prozentualen Anteil der Harnstoffausscheidung an der gesamten osmolaren Exkretion bei unseren Traumapatienten. Ausgehend von dem normalen Anteil des Harnstoffs am osmolaren Load von ca. 40% stieg dies Verhält-

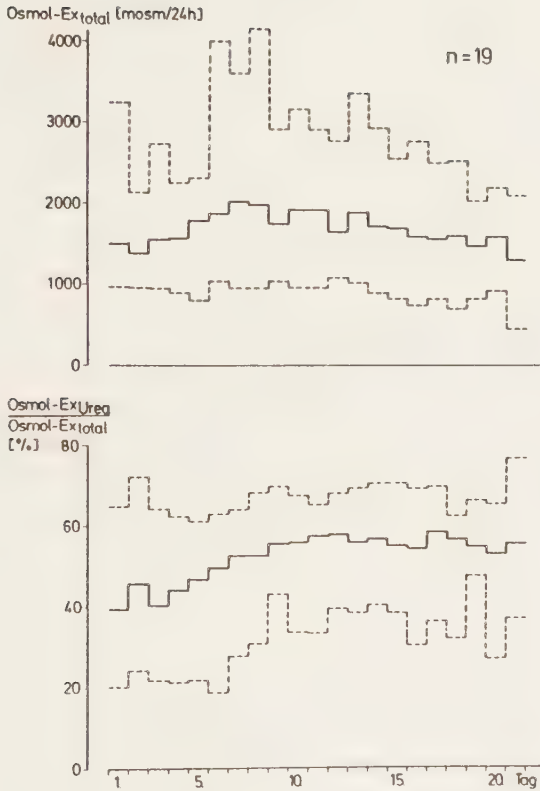


Abb. 10: Verlauf der gesamten osmolaren Exkretion und Prozentsatz der Harnstoffexkretion an der gesamten osmolaren Exkretion bei den von uns untersuchten Patienten

nis innerhalb weniger Tage, gemäß der ansteigenden Harnstoffproduktion, auf nahezu 60% an und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums etwa auf diesem Niveau. Die gesamte osmolare Exkretion kann als Summe der renalen Harnstoff-, Natrium- und Kaliumexkretion und eines zusätzlich nicht näher definierten "Restes" aufgefaßt werden. Darin sind z.B. Calcium, Magnesium und Ammoniumverbindungen, aber unter Umständen natürlich auch in größerer Menge Medikamente und deren Abbauprodukte enthalten. Außerdem kann unter den Bedingungen einer Hyperglykaemie und einer konsekutiven Glukosurie auch die Glukose beträchtlich zur gesamten osmolaren Exkretion beitragen. Demzufolge wird immer dann der prozentuale Anteil des Harnstoffs an der gesamten osmolaren Exkretion absinken, wenn eine oder mehrere der oben genannten Substanzen vermehrt ausgeschieden werden. Die Minima des Parameters $\text{Osmol-Ex (Urea) / Osmol-Ex (total)}$ in Abb. 10 unten stammten daher in aller Regel von Beobachtungstagen, an denen bei den betreffenden Patienten Glukosurien und/oder Mannitdiuresen auftraten.

3.4. Plasmaphosphatgehalt und Phosphatzufuhr

In Abb. 11 sind Phosphatzufuhr und Plasmaphosphatspiegel dargestellt. Routinemäßige intravenöse Phosphatsubstitutionen sind in unseren Intensivstationen nicht üblich, und parenterale Phosphatzufuhren erfolgten bei den von uns untersuchten Traumapatienten nur bei ausgeprägten Hypophosphataemien. Die in Abb. 11 dargestellten Phosphatmengen erhielten die Patienten sobald als möglich über die Sondenkost. Dabei begann die Zufuhr schleichend und erreichte nach etwa 6 Tagen eine durchschnittliche Menge von 20 -

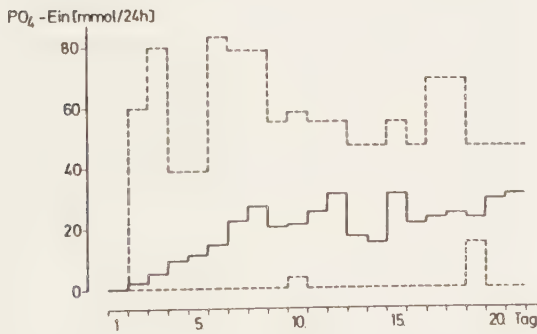
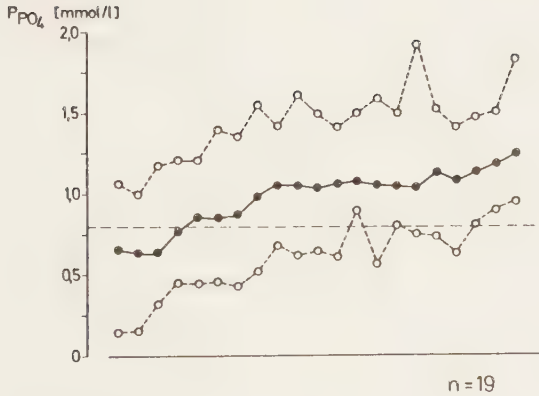


Abb. 11: Verlauf des Plasmaphosphatspiegels und der Phosphatzufuhr bei den von uns untersuchten Patienten. Beim Plasmaphosphatspiegel ist die untere Grenze des Normalbereichs von 0,8 mmol/l mitgeführt

30 mmol/Tag. Die Minimalwerte stammten von Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ausschließlich parenteral mit Glukose, Aminosäuren und Fettlösungen ernährt wurden. Bei den Maximalwerten schlagen natürlich die gelegentlichen i.v.-Substitutionen zu Buche. Um intravenös appliziertes und enteral zugeführtes Phosphat nicht getrennt aufführen zu müssen, haben wir den per Sondenkost zugeführten Phosphatanteil mit dem Faktor 0,65 korrigiert, was der bereits erwähnten mittleren enteralen Resorptionsquote entsprechen sollte (siehe Absatz 2.5.). Die Darstellung der Meßwerte für Plasmaphosphat zeigt die bei BETZ (11) schon ausführlich dargestellte Hypophosphataemie in den ersten Tagen nach dem Trauma. Erst am 5. Tag überschritt der Median die untere Grenze des Normalbereichs für Plasmaphosphat, angegeben mit 0,8 mmol/l, und blieb dann im Normbereich. Die Maxima stiegen bis zum oberen Normwert an, der etwas variabel mit 1,5 bis 1,7 mmol/l angegeben wird, übertrafen ihn aber kaum. Die Minimalwerte, die sich bis zum 15. Tag unter der unteren Normgrenze bewegten, sind ebenso wie die initial erniedrigten Durchschnittsphosphatwerte ein Problem der Nierenschwelle, d.h., in den ersten Tagen nach dem Unfall ist in aller Regel die Schwelle der renalen Phosphatausscheidung erniedrigt, und dies ist letztlich die Ursache für das Absinken des Plasmaphosphatspiegels (11).

3.5. Phosphat- und Stickstoffausscheidung

In Abb. 12 ist die renale Phosphat- und Stickstoffexkretion dargestellt. Die Stickstoffausscheidung ist, wie eingangs erwähnt, nach der durch Gesamtstickstoffmessungen im Urin erarbeiteten Formel berechnet:

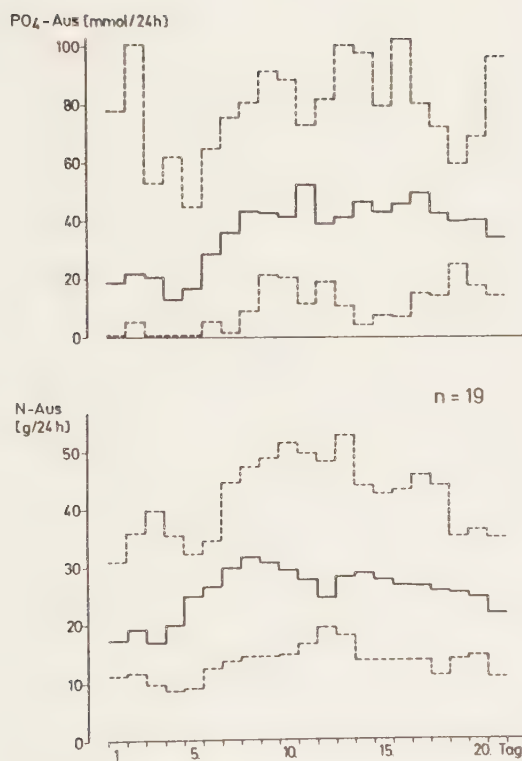


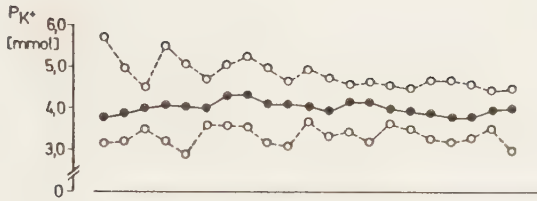
Abb. 12: Verlauf der renalen Phosphat- und Stickstoffexkretion bei den von uns untersuchten Patienten

$$\text{Stickstoff-Ex} = \text{Urea-Ex} \times \frac{28}{60} + 2 \text{ (g/24 h)}.$$

Die daraus resultierenden Medianwerte stiegen schon kurz nach dem Trauma auf etwa das Doppelte der Norm an, wenn man einen Richtwert von 10 - 15 g/24 h zugrunde legt. Am 8. Tag erreichte die Stickstoffexkretion ihr Maximum mit 32 g/Tag, blieb auf einem Plateau von knapp 30 g/Tag und fiel erst ab dem 15. Tag langsam und kontinuierlich ab, ohne jedoch bis zum Ende der 3. Woche zum Normalwert zurückzukehren. Die Maximalwerte stammten überwiegend von einem jungen Mann mit 70 kg, bei dem nach diversen Becken- und Beinfrakturen und schwerem Schädelhirntrauma eine extreme Katabolie und ein posttraumatischer Diabetes mellitus imponierte. Die Minima lagen mit 10 - 15 g/24 h im Normbereich. Aus Abb. 12 wird weiterhin deutlich, daß die renale Phosphatexkretion (Normwert 20 - 30 mmol/Tag), ausgehend von relativ niedrigen Werten in den ersten Tagen nach dem Unfall, am 4. und 5. Tag Minimalwerte um 15 mmol/Tag erreichte, ab dem 6. Tag kontinuierlich anstieg, und dann, wie auch die Stickstoffausscheidung, auf einem Plateau um 45 mmol/Tag verharrte. Hohe Phosphatexkretionen waren also auch mit hohen Stickstoffausscheidungen vergesellschaftet, was wir unten noch anhand der entsprechenden Bilanzen darlegen werden. Die Minima der renalen Phosphatexkretion lagen in den ersten Tagen nach dem Unfall nahe bei Null, ab dem 9. Tag zwischen 10 und 20 mmol/24 h und damit im unteren Normbereich.

3.6. Plasmakalium und Kaliumzufuhr

Abb. 13 oben zeigt den Verlauf des Plasmakaliumspiegels. Ausgeprägte Hypokaläemien (unter 3,6 mmol/l) bzw. Hyper-



n = 19

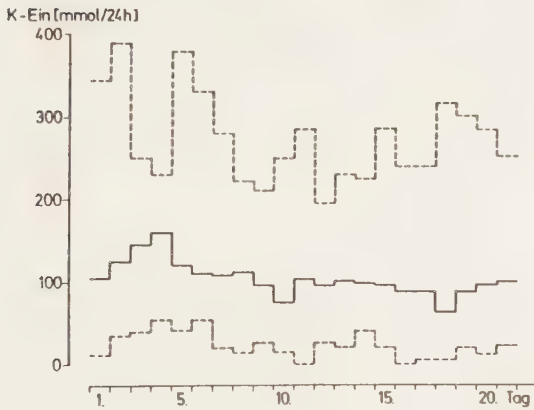


Abb. 13: Verlauf des Plasmakaliumspiegels und der Kaliumzufuhr bei den von uns untersuchten Patienten

kaliaemien (über 50 mmol/l) waren selten. Im Durchschnitt hielten sich die Kaliumwerte der Patienten bei 3,8 bis 4,2 mmol/l. Diese Konstanz wurde erreicht durch engmaschige Kontrollen der Plasmaspiegel und eine bedarfsorientierte kontinuierliche Zufuhr von Kaliumchlorid über Motorpumpen. Der Kaliumgehalt der Sondenkost wurde bei der Auflistung der Kaliumzufuhren natürlich mit berücksichtigt (siehe auch Tab. 4 auf Seite 23). Entsprechend Abb. 13 unten bekamen die Patienten in der Regel 100 mmol Kalium/Tag. Es scheint uns legitim, bei einem konstanten Plasmaspiegel die Kaliumzufuhr als Maß für den Bedarf an Kalium zu sehen. Somit war in den ersten Tagen der Kaliumbedarf um 50% höher als in der nachfolgenden Plateauphase. Die Extremwerte zeigen die dabei aufgetretenen starken individuellen Schwankungen im Kaliumbedarf, der bei den von uns untersuchten Patienten von 0 - 400 mmol Kalium/Tag variierte.

3.7. Plasmaprotein und Plasmaglukosekonzentration

Aus Abb. 14 geht hervor, daß die Plasmaproteinkonzentration im Mittel von knapp 6 g/100 ml ausging und über den gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich bis zu einem Wert von 7 g/100 ml am 21. Tag anstieg. Auch bei den Extremwerten ist diese ansteigende Tendenz erkennbar. Jedoch möchten wir darauf hinweisen, daß es sich hierbei nicht um eine gleichmäßige Vermehrung aller Proteinfractionen handelt. In einer früheren Studie aus unserem Labor von BUTZ (18) und bei vielen anderen Autoren (33, 34) ist nachgewiesen worden, daß es sich hierbei um eine massive Dysproteinaemie handelt. Das normale Verhältnis von Globulin und Albumin von grob 2 g zu 4 g/100 ml wird regelrecht umgekehrt zugunsten einer enormen Gammaglobulinproduktion, die ganz offensichtlich für Infektabwehr und Heilungsprozesse notwendig ist.

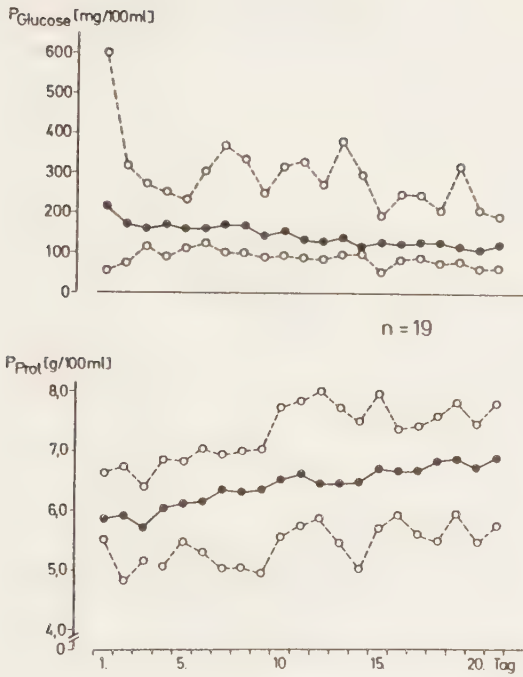


Abb. 14: Verlauf des Plasmaglukosespiegels und der Plasma-
proteinkonzentration

Der durchschnittliche Plasmaglukosespiegel befand sich mit rund 150 mg/100 ml noch im oberen Normbereich. Ausgeprägte Hypoglykämien sind nicht vorgekommen, zu sehen waren aber doch einige recht hohe Blutzuckerwerte bei den Maxima, und das bei Insulingaben von 100 IE und mehr pro Tag. Bei den Insulingaben orientierten wir uns am Plasmaglukosespiegel. Offensichtlich trat auch bei einigen von unseren Patienten die schon vor 30 Jahren von HOWARD (57) erwähnte Verminderung der Glukosetoleranz und Insulinresistenz nach schwerer Verletzung auf. HOWARD bezeichnete dieses Phänomen als "Traumadiabetes".

3.8. Bilanzierung von Stickstoff, Phosphat und Kalium

Bei der Darstellung der Bilanzen in Abb. 15 wurde zugunsten einer besseren Übersicht auf das Mitführen der Extremwerte verzichtet. Interessant an Abb. 15 ist die kumulierte Negativität der Bilanzen der drei aufgeführten Parameter. Die Stickstoffbilanz wurde als Differenz zwischen Stickstoffzufuhr und Stickstoffausfuhr dargestellt. Dabei berücksichtigten wir bei den Stickstoffexkretionen den Nihtharnstoffstickstoff mit 2 g/24 h, einen Wert, den wir mit den Gesamtstickstoffmessungen nach dem Chemolumineszenzverfahren ermittelt hatten. Es sei allerdings nochmals darauf hingewiesen, daß bei allen Bilanzierungen extrarenale Exkretionen keine Beachtung fanden, so daß man sagen muß, daß alle Bilanzen eher noch zu positiv (oder "zu wenig negativ") veranschlagt wurden.

Entsprechend Abb. 15 oben war die Stickstoffbilanz während des gesamten Beobachtungszeitraums negativ, vor allem aber zwischen dem 6. und 16. Tag. Erst gegen Ende der Beobachtungszeit entwickelte sie sich etwas günstiger, wurde aber

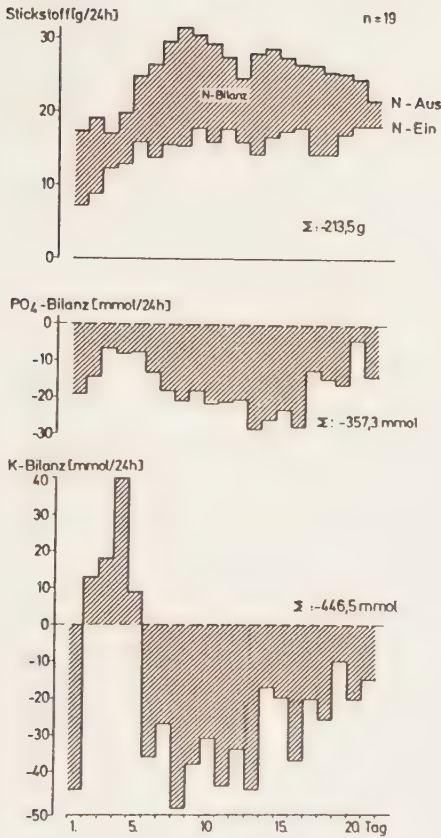


Abb. 15: Verlauf der Stickstoffbilanz, dargestellt als Differenz von Stickstoffeinfuhr und Stickstoffausfuhr, sowie der Phosphat- und Kaliumbilanz bei den von uns untersuchten Patienten

nie positiv. Somit ergab sich im Mittel eine kumuliert negative Stickstoffbilanz über 21 Tage von -213,5 g, das entspricht einem Verlust des Gesamtkörperstickstoffs von ca. 10% (siehe dazu auch Absatz 4.4.). Die Mediane sowie die zugehörigen Minima und Maxima der Stickstoff(N) - Bilanz sind für den Tag 1 bis 21 auch in Tab. 5 aufgeführt. Es wird deutlich, daß die stärkste Negativität der N-Bilanz um -14 g/Tag vom 7. bis 13. Tag nach dem Unfall beobachtet wurde. Die Maxima lagen um Null oder waren geringfügig positiv, während die Minima bis zum 18. Tag bevorzugt zwischen -25 und -30 g/Tag lagen. Diese Extremwerte entsprechen einem Proteinverlust von 155 bis 188 g/Tag, entsprechend einem Gewebsuntergang von 800 bis 1000 g/Tag!

Die Phosphatbilanz, dargestellt in Abb. 15 Mitte, ergab sich aus den bereits betrachteten Ein- und Ausfuhr von Phosphat (siehe Abb. 11 und 12). Auch sie verlief über die gesamten 3 Beobachtungswochen negativ und wies eine kumulierte Negativität von -357 mmol/21 Tage auf. In den ersten zwei Tagen bewegte sie sich, im Vergleich zu später, stärker im Minusbereich. Diese initial deutliche Negativität dürfte mit der erniedrigten renalen Phosphatschwelle zu tun haben (11). Die folgende Milderung der negativen Werte deutet auf eine Normalisierung dieser Schwelle bei insgesamt noch niedrigen Zufuhren hin. Die neuerlich auftretende Negativierung bis hin zu einem Plateau um -30 mmol/Tag steht offenbar in Analogie zu der bereits beschriebenen Zunahme der Harnstoffexkretion, also der katabolen Stoffwechsellaage nach dem Trauma.

Einen besonders interessanten Verlauf bietet die Kaliumbilanz, dargestellt in Abb. 15 unten. Am 1. Tag war sie mit durchschnittlich 45 mmol negativ, an den nächsten 4 Ta-

Tag	N-BILANZ (g/24 h)			KREATIN - EX (mg/24h)		
	Median	Minima	Maxima	Median	Minima	Maxima
1.	- 11,3	- 22,9	+ 1,9	31	0	515
2.	- 10,7	- 26,3	- 3,1	17	0	551
3.	- 8,1	- 31,8	+ 1,1	26	0	774
4.	- 6,9	- 20,7	+ 0	28	0	635
5.	- 7,2	- 22,6	+ 2,3	46	0	1468
6.	- 10,7	- 27,5	+ 0,5	57	6	2011
7.	- 13,5	- 25,6	+ 1,1	70	0	2424
8.	- 13,5	- 27,4	- 0,8	115	0	2889
9.	- 13,4	- 23,3	- 0,9	668	0	4111
10.	- 14,9	- 28,3	- 0,8	112	15	3578
11.	- 13,5	- 25,8	- 0,2	448	27	3226
12.	- 9,0	- 25,1	- 1,5	418	0	3498
13.	- 14,7	- 27,6	+ 1,4	780	21	3718
14.	- 7,7	- 27,8	+ 1,3	883	19	3322
15.	- 9,8	- 27,1	- 1,5	863	19	3657
16.	- 9,1	- 23,2	+ 2,8	691	7	2782
17.	- 10,4	- 24,6	- 0,7	1352	10	3330
18.	- 10,5	- 22,7	+ 2,0	758	7	2205
19.	- 7,7	- 14,4	+ 1,3	987	11	2174
20.	- 6,3	- 13,5	+ 5,7	731	20	2214
21.	- 4,7	- 16,8	+ 6,8	768	42	2185

Tab. 5: Stickstoffbilanz und renale Kreatinexkretion über 21 Tage bei den 19 von uns untersuchten Patienten, dargestellt als Mediane mit zugehörigen Minima und Maxima

gen, in Übereinstimmung mit einem vermehrten Bedarf (Abb.13), eindeutig positiv. Dabei wurde sogar die kumulierte Kaliumbilanz, die sich durch fortlaufende Addition der Mediane der Tagesbilanzen ergibt, am 4. und 5. Tag positiv, um im Anschluß daran allerdings rasch negative Werte zu erreichen. Auf das Phänomen der Tendenz zur postiven Bilanzierung von Kalium in der frühen posttraumatischen Phase werden wir in der Diskussion noch näher eingehen (siehe Punkt 4.5.3.). Zwischen dem 6. und 13. Tag verlief die mittlere Kaliumbilanz mit bis zu -50 mmol/Tag wieder ausgesprochen negativ, trotz hoher Kaliumzufuhren und den in der Regel im Normbereich befindlichen Plasmakaliumspiegeln (ersichtlich in Abb. 13). Erst gegen Ende relativierte sich diese negative Bilanzierung wieder. Insgesamt verloren die Patienten im Durchschnitt knapp 450 mmol Kalium während der ersten 21 Tage nach dem Trauma. Die eben aufgezeigte Dreiphasigkeit im Verlauf der Kaliumbilanz (Abb. 15) trat zeitgleich auch in den Bilanzen von Phosphat und Stickstoff auf. Als am 8. Tag mit - 50 mmol ein extremer Verlust an Kalium zu verbuchen war, zeigten auch die Stickstoffbilanzen mit -15 g/Tag und die Phosphatbilanz mit etwa -20 mmol/Tag stark negative Werte, wohingegen zwischen 2. und 5. Tag bzw. gegen Ende zu alle Bilanzen weniger negative Werte aufwiesen.

Um die individuellen Schwankungen zu verdeutlichen, zeigen wir die Kalium- und Phosphatbilanzen nochmals in Abb. 16 mit den Extremwerten. Obwohl die Kaliumbilanzen in den Extremwerten, abgesehen von den ersten zwei Tagen nach dem Trauma, von ca. +100 mmol bis - 150 mmol schwankten, zeigten auch diese einen Trend zu negativer Bilanzierung während des 6. bis 13. Tages. Dasselbe gilt, wenn auch weniger deutlich und mit einer gewissen Zeitverzögerung, für die Extremwerte der Phosphatbilanz. Nach der ersten Woche sanken zeitweise sogar die Maxima ins Negative ab und die Minima erreichten Werte bis unter -100 mmol/Tag.

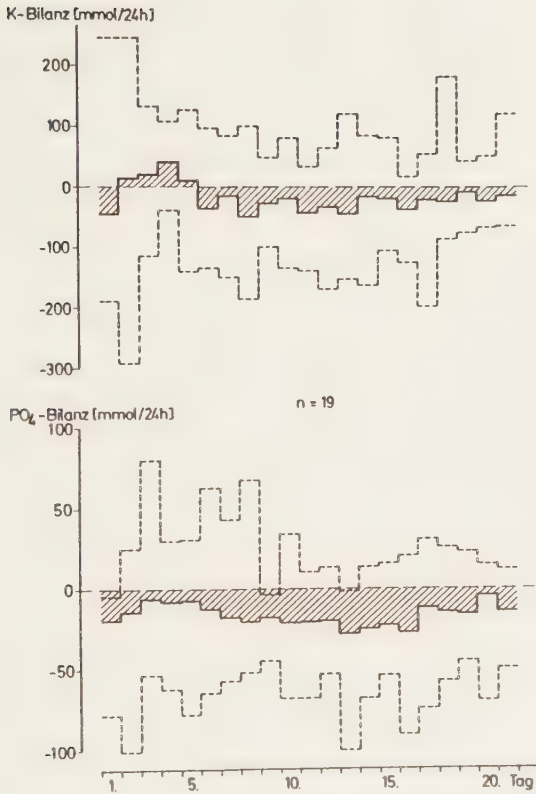


Abb. 16: Verlauf der Kalium- und Phosphatbilanz. Dargestellt sind die Mediane (schraffierte Fläche) mit zugehörigen Maxima und Minima

Angesichts der doch zumindest adäquaten Zuführen von Stickstoff, Kalium und Phosphat (dargestellt in den Abb. 7, 11 und 13), fanden wir die ausgeprägte Negativität der Bilanzen aller 3 Elemente doch bemerkenswert. Bei guter Ernährung gerieten also alle Patienten unseres Kollektivs in eine posttraumatische Kataboliephase. Daß die Patienten körpereigenes zellreiches Gewebe mehr oder minder angegriffen haben, zeigen die Quotienten der entsprechenden Stickstoff-, Kalium- und Phosphatverluste. Nach PARFITT und KLEEREKOPER (80,81) ist z.B. in der Skelettmuskulatur 1 g Stickstoff in Verbindung mit 1,9 mmol Phosphat eingebaut. Das stimmt in etwa überein mit den mittleren N-Defiziten von knapp 15 g/Tag während der Zeit der größten Katabolie und den Phosphatverlusten in der gleichen Zeit um 25 mmol/Tag. Ebenso fanden wir das Verhältnis von P:K (Normalwert etwa 1,5) zumindest nach dem 13. Tag in etwa bestätigt, und die von MOORE (72) angegebene Verteilung von Kalium und Stickstoff im Muskel von 3 : 1 konnten wir während der Kataboliephase auch aus unseren Daten errechnen. Das bedeutet, daß in der frühen Phase nach dem Trauma zwar die negativen Phosphat- und Stickstoffbilanzen einer positiven Kaliumbilanz gegenüberstanden, in der späteren Phase zeigten jedoch alle 3 Parameter einen synchronen Verlauf. Der Umschlagpunkt lag etwa um den 5. bis 6. Tag nach dem Unfall, und aus den kumulierten Bilanzen dieser Phase konnten auch wir Quotienten errechnen, die nahezu identisch waren mit denen aus den vorgenannten Untersuchungen. Auf weitere Einzelheiten dieser Phänomene werden wir unter Abschnitt 3.11. und in der Diskussion noch eingehen.

3.9. Kreatin- und Kreatininexkretion

Verschiedenen Hinweisen aus der Literatur zufolge (33, 34), daß nach schwerem Trauma Kreatin ausgeschieden werden soll, und dies mit der Harnstoffstickstoffexkretion parallel verläuft, haben wir in dieser Studie die Kreatin- und Kreatininausscheidung quantifiziert. Kreatin kommt zu über 95% als Kreatinphosphat in der Muskulatur vor. Dieser Kreatinpool ist sehr konstant und korreliert von der Menge her direkt mit der Muskelmasse. Neubildung und Elimination des Kreatins halten sich unter Normalbedingungen das Gleichgewicht, d.h. normalerweise wird kaum Kreatin ausgeschieden, sondern erscheint nach Hydrolyse als Kreatinin im Urin (weitere Einzelheiten siehe unter Punkt 4.1.). Daraus folgt, daß die Kreatininexkretion zum einen für jeden gesunden Menschen sehr konstant sein muß. CHATTAWAY et al (24) und EDWARDS et al (40) beschrieben die intra-individuellen Schwankungen als so gering, daß der Wert der Kreatininexkretion sogar zur Überprüfung von korrektem Urinsammeln herangezogen werden könnte. Zum anderen muß die Ausscheidung von Kreatinin sehr eng mit der Muskelmasse korreliert sein, was in der Sollwertformel von TURNER und COHN zum Ausdruck kommt (104).

Aus der Abb. 17 wird sichtbar, daß unsere Patienten im Median anfangs eine um etwa 15% über dem Sollwert liegende Kreatininexkretion aufwiesen. Die Sollwertfindung erfolgte nach der unter Punkt 2.4. beschriebenen Formel nach TURNER und COHN (104), der Medianwert dafür lag für unser Kollektiv bei 1,82 g/24 h (gestrichelte Linie in Abb.17 oben). In der dritten Woche jedoch fiel die durchschnittliche renale Kreatininexkretion unter den berechneten Sollwert ab. Dieser Verlauf steht mit dem Konzept der Kreatininproduktion in Abhängigkeit vom Kreatinpool bzw. der Muskelmasse in Einklang.

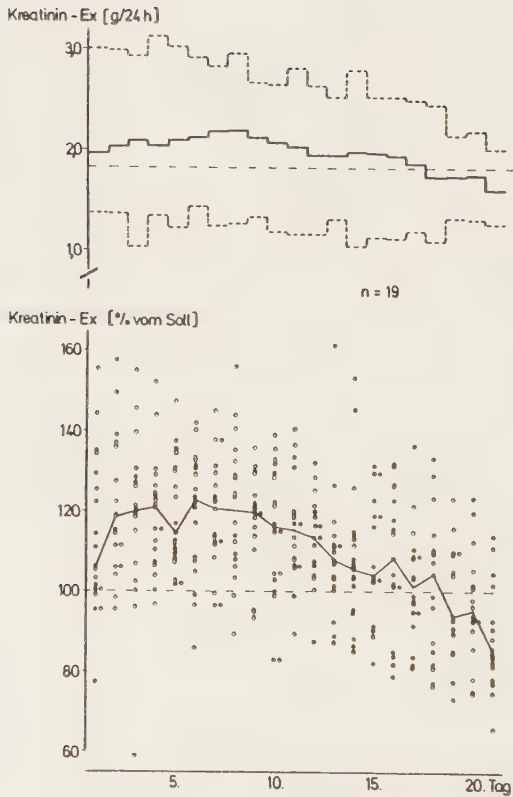


Abb. 17: Verlauf der renalen Kreatininexkretion, ausgedrückt in g/Tag bzw. in Prozent vom Sollwert bei den von uns untersuchten Patienten. Im unteren Teil der Abbildung sind alle erhobenen Meßwerte einzeln dargestellt. Die durchgezogene Linie entspricht dem Median.

Bei der Angabe der Kreatininexkretion in g/Tag in Abb. 17 oben stieß die Interpretation der Minima und Maxima auf gewisse Schwierigkeiten, denn auf Grund der Varianz der anthropometrischen Daten (siehe Tab. 1 auf Seite 7), könnten die Minima z.B. immer von einer zierlichen Frau stammen, die Maxima hingegen von einem 100 kg schweren Mann. Deshalb entschlossen wir uns zu einer zusätzlichen Darstellung der Kreatininexkretion in Prozent vom Sollwert in Abb. 17 unten. Daraus geht hervor, daß in den ersten 10 Tagen der Median der Kreatininexkretion tatsächlich bei etwa 120% vom Sollwert lag und ab dem 16. Tag nach dem Unfall mehr oder weniger unter den Sollwert abfiel. Bei den Minimalwerten der absoluten Exkretion von Kreatinin handelte es sich in der Regel bis etwa zum 10. Tag nicht um echte Sollwertabweichungen, sondern die in der Abb. 17 oben aufgetretenen Abweichungen vom mittleren Sollwert nach unten um bis zu -50% waren tatsächlich anthropometrischen Ursprungs. Dies geht aus der Tatsache hervor, daß in Abb. 17 unten die Minima in den ersten 10 Tagen nach dem Trauma kaum noch unter 100% vom Sollwert lagen. Nach dem 10. Tag traten aber offenbar bei etlichen Patienten echte Abweichungen vom Sollwert nach unten bis etwa -30% auf.

Die Abweichungen der absoluten Kreatininexkretion über den Median in Abb. 17 oben waren offenbar in aller Regel nicht durch anthropometrische Varianzen verursacht, sondern entsprachen echten Mehrausscheidungen bis zu 160% vom Sollwert. Der "Ausreißer" von 60% vom Soll am 3. Tag stammte von dem schon mehrfach erwähnten Patienten H.D., der einen kurzfristigen Einbruch seiner Nierenfunktion infolge Barbiturattherapie erlitten hatte.

Abb. 18 zeigt nun unsere Meßwerte der Kreatinexkretion. Die normale Ausscheidungsrate von Kreatin liegt nach CUTHBERTSON et al (32) bei 85 ± 11 mg/Tag. Ein Anstieg dieses Wertes ist bekannt bei Diabetes mellitus, Hyperthyreoidismus und physiologischerweise in der Rückbildungsphase des Uterus nach einer Geburt (49). Die Mediane unserer Kreatinwerte im Urin lagen jedoch nach einem "freien Intervall" von 8 Tagen entsprechend Abb. 18 unten, in dem im Mittel praktisch kein Kreatin ausgeschieden wurde, bei ca. 700 mg/Tag, und die Beobachtungszeit von 3 Wochen reichte nicht aus, um wieder Normalwerte zu erreichen. Bei der Aufzeichnung von Minima und Maxima der renalen Kreatinexkretion in Abb. 18 unten wird nun deutlich, daß bei diesem Parameter eine Sammeldarstellung mittels Median starken individuellen Schwankungen nicht mehr gerecht werden konnte, d.h., die Maxima waren weit stärker vom Median entfernt als die Minima. So hatten wir Patienten, die nie übernormal Kreatin ausgeschieden haben, solche, die Exkretionen bis über 4 g/Tag aufwiesen, oder solche, die sich nicht an unser Schema vom "freien Intervall" für die ersten 8 Tage hielten und gleich zu Beobachtungsbeginn 500 mg Kreatin täglich ausschieden, was ja schon etwa dem fünffachen des Normalwerts entspricht. Da uns aber diese Befunde außerordentlich wichtig erschienen, haben wir uns zur Einzelvorstellung von Patienten mit nach unserer Meinung typischen Verläufen der renalen Kreatinexkretion entschlossen.

Da sowohl die Kreatinausscheidung, als auch die Stickstoffbilanz Rückschlüsse auf das Gleichgewicht im Muskelstoffwechsel zulassen, haben wir, zusätzlich zu den bisherigen Darstellungen, die Median-, Minimum- und Maximumwerte von beiden Parametern in Tab. 5 nebeneinander dargestellt. Daraus ist nochmals die große Varianz in den

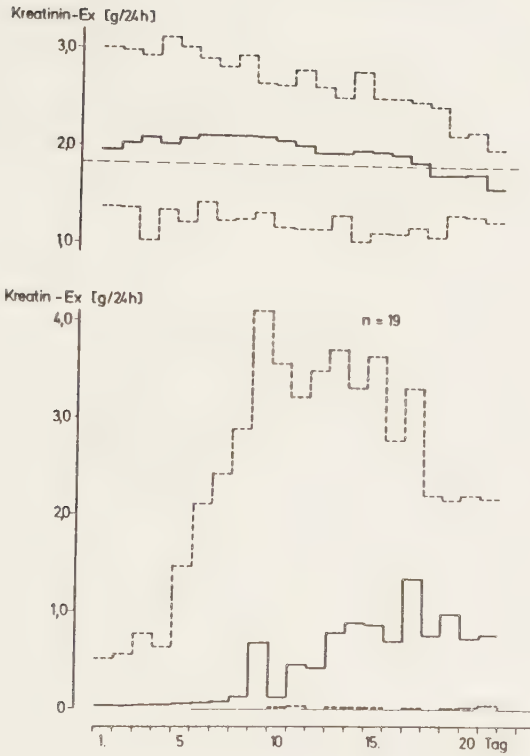


Abb. 18: Verlauf der renalen Kreatinin- und Kreatinexkretion bei den von uns untersuchten Patienten

Kreatinausscheidungen (die minimalen Exkretionen waren nicht meßbar, die höchsten lagen bei über 4 g/Tag) zu entnehmen, welche durch die Medianbildung völlig unterdrückt wurde. Dieser Effekt trat bei den Stickstoffbilanzen nicht in dem Maße zu Tage. Der tendenzielle Ausgleich der Stickstoffbilanzen gegen Ende der Beobachtungszeit war, da er in den Minima und Maxima vorhanden war, natürlich auch im Medianwert zu beobachten (siehe dazu Tab. 5 auf Seite 49).

3.10. Darstellung der Einzelverläufe

Die bisher gezeigten Sammeldarstellungen dienten uns dazu, Tendenzen und Abhängigkeiten in den Krankheitsverläufen aufzuzeigen. Bei einigen Parametern waren jedoch die individuellen Schwankungen sehr groß. Sie kamen aber durch die statistische Dokumentation mittels Median in den Sammeldarstellungen nicht zum Ausdruck. So erschien es uns gerechtfertigt, bestimmte Meßwerte, die zur Verdeutlichung der posttraumatischen Katabolie geeignet sind, als Individualverläufe aufzuführen.

Unser Augenmerk richteten wir dabei vor allem auf die Kreatinausscheidung, wobei wir drei verschiedene Exkretionsmuster feststellten:

Zwölf Patienten unseres Kollektivs wiesen erst nach durchschnittlich 8 Tagen eine gesteigerte Kreatinexkretion auf, die im Durchschnitt 12 Tage lang anhielt. 2 Patienten zeigten keine sog. "kreatinfreie Vorphase", sondern lagen schon ab dem ersten Tag mit ihrer Kreatinexkretion weit über dem Normbereich. Bei 4 Patienten schließlich war während der gesamten Beobachtungszeit keine nennenswerte Erhöhung der Kreatinausscheidung zu verzeichnen. Bei einem Patienten

unseres Kollektiv wagten wir allerdings keine Zuordnung zu einer dieser Verlaufsarten, da bei ihm die Bilanzierung leider nur lückenhaft möglich war. Für jedes dieser drei verschiedenen Kreatinausscheidungsmuster stellen wir nun einige uns typisch erscheinende Beispiele vor. Dabei waren für uns von besonderem Interesse, die Kreatinexkretion in einem zeitlichen, aber auch quantitativen Zusammenhang zu sehen mit der Kalium-, Phosphat- und Stickstoffbilanz sowie der Kreatininexkretion. Wir haben daher von jedem Patienten zwei Grafiken angefertigt, auf welchen jeweils in gleicher Reihenfolge folgende Parameter zur Abbildung kamen: Zum einen die N-Bilanz in g/24 h als Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr, die Kreatininexkretion in g/24 h (mit dem ermittelten Sollwert als gestrichelte Linie) und die Kreatinausscheidung ebenfalls in g/24 h, zum anderen Phosphat- und Kaliumbilanz jeweils in mmol/24 h und wiederum die Kreatinexkretion in g/24 h. Den Zeitpunkt vom drastischen Anstieg der Kreatinausscheidung bis hin zum Abfallen auf Werte um 200 mg/Tag, die Zeitspanne also mit der ausgeprägtesten Katabolie (sog. "Kreatinphase"), haben wir jeweils mit gestrichelten Linien über die gesamte Abbildung hinweg gekennzeichnet.

Der Patient G.K. (08.03.37) ist ein recht typischer Vertreter des von uns am häufigsten gefundenen Kreatinexkretionsmusters, nämlich "freies Intervall" (hier 12 Tage lang), Anstieg der Kreatinexkretion bis auf über 2 g/Tag und Abfall ab der 3. Woche nach dem Trauma. Der Einfachheit halber bezeichneten wir diese Art als "Typ A". Wie aus Tab. 2b (siehe Seite 9) ersichtlich, kam der Patient mit schwerem Schädelhirntrauma, Schädelimpressionsfraktur, Schädelbasisfraktur, Le Fort III-, Beckenfrakturen und Pfählungsverletzung zu uns und mußte sich verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterziehen (siehe Tab. 3 auf Seite 10).

Die Phase der abnorm hohen Kreatinexkretion begann bei G.K. im Vergleich zu den anderen Patienten erst relativ spät, nämlich am 13. Tag. Wie auf den Abb. 19 und 20 ersichtlich, war schon am 1. Tag der sog. "Kreatinphase" die Ausscheidung um das 10-fache der Norm gestiegen, erreichte am 17. Tag nach dem Unfall den höchsten Stand mit 2,17 g und fiel kontinuierlich bis zum 25. Tag wieder auf den Ausgangswert ab. Parallel dazu lag die Kreatininexkretion während der ersten Tage nach dem Unfall weit über dem Sollwert (150%), der für diesen 100 kg schweren und 185 cm großen Mann immerhin mit 2,05 g/24 h festgesetzt wurde. Sie fiel dann aber langsam ab und unterschritt noch während der Zeit der hohen Kreatinexkretion den berechneten Sollwert, gegen Ende sogar um knapp 20%. Die Stickstoffbilanz war von Beobachtungsbeginn an negativ, und zwar sowohl in der Zeit vor Beginn der Kreatinexkretion, als auch während der "Kreatinphase" mit jeweils ca. -200 g. Erst gegen Ende zu wurde eine Bilanzverbesserung ersichtlich. Die Kalium- und Phosphatbilanzen in Abb. 20 zeigten bei dem Patienten G.K. ein unterschiedliches Verhalten. Während die Kaliumbilanz, nach anfänglicher Negativität in der Mitte der "Kreatinphase" ins Positive umschlug, blieb die Phosphatbilanz auf Dauer negativ. In der "Kreatinphase" waren die Phosphatverluste mit insgesamt -548 mmol noch höher als im freien Intervall zuvor mit -343 mmol.

Ein weiteres Beispiel für unser häufigstes Kreatinausscheidungsmuster (Typ A) mit "Vorphase", "Kreatinphase" und "Nachphase" ist der 43-jährige Patient H.D., 178 cm groß und 78 kg schwer. Wegen eines schweren Schädelhirntrauma, Rippenserienfraktur, Hämatothorax und Fraktur des 4. BWK lag er für 1 1/2 Monate auf unserer Intensivstation. In den Abb. 21. und 22 sind seine Daten aufgezeichnet. Bei

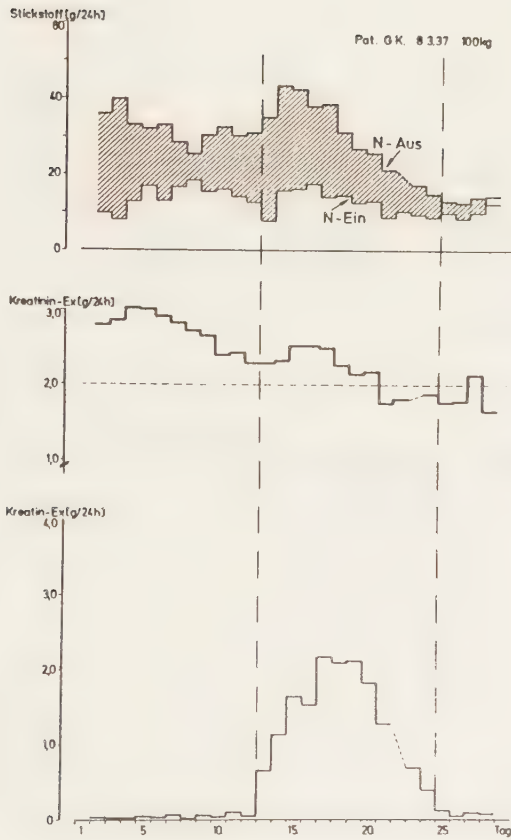


Abb. 19: Stickstoffbilanz, renale Kreatininexkretion und renale Kreatinexkretion bei dem Patienten G.K. vom "Typ A"

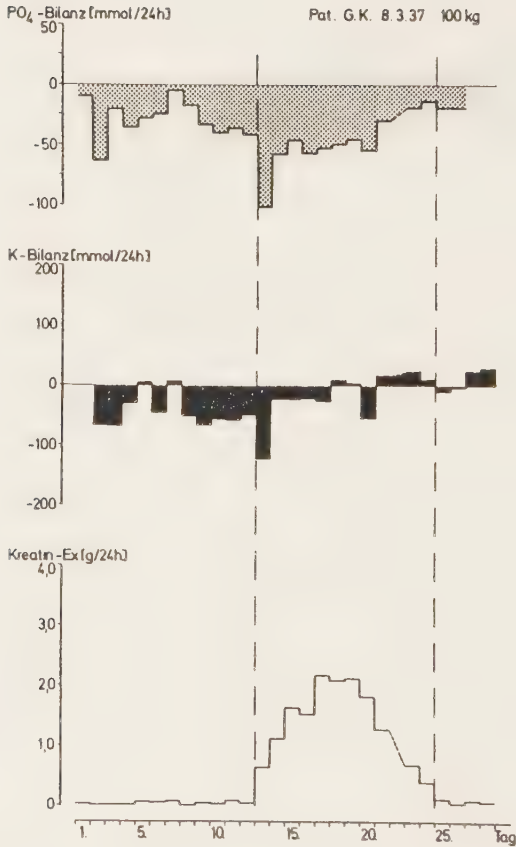


Abb. 20: Phosphat- und Kaliumbilanz und renale Kreatinexkretion bei dem Patienten G.K. vom "Typ A". Die "Kreatinphase" ist mit gestrichelten Linien dargestellt.

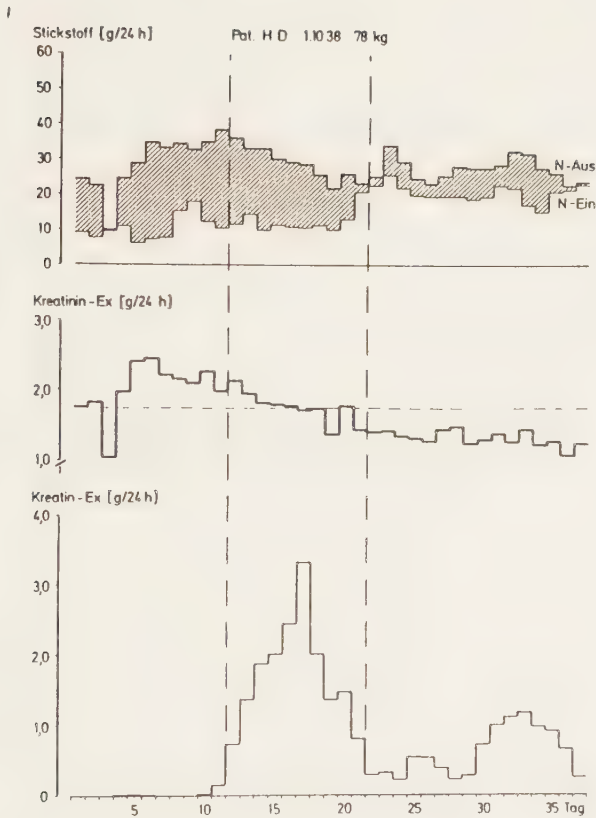


Abb. 21: Verlauf von Stickstoffbilanz sowie renaler Kreatinin- und Kreatinexkretion bei dem Patienten H.D. vom "Typ A". Bemerkenswert ist der zweite Gipfel der renalen Kreatinexkretion.

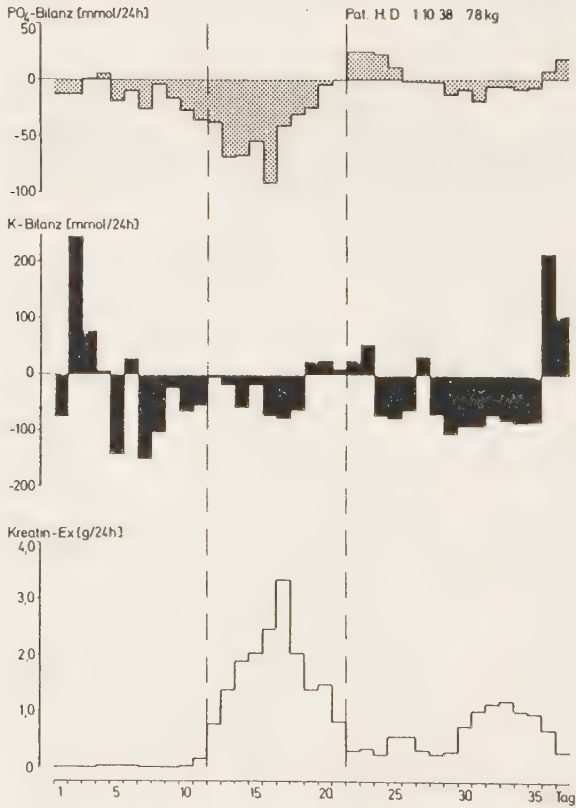


Abb. 22: Phosphat- und Kaliumbilanz sowie renale Kreatinexkretion bei dem Patienten H.D. vom "Typ A"

ihm erfolgte die erhöhte Kreatinexkretion ebenfalls schlagartig ab dem 12. Tag nach dem Trauma mit einem Höchstwert von 3,3 g am 17. Tag. Nach dem 21. Tag fiel die Kreatinausscheidung massiv ab, erreichte aber während der gesamten Beobachtungszeit nicht wieder den Normbereich unter etwa 100 mg/Tag, sondern stieg gegen Ende sogar nochmals an. Eine Erklärung für den "zweiten Gipfel" ist schwerlich zu finden, zumal der Patient zu diesem Zeitpunkt bereits dank der hohen Zuführen von 20 g Stickstoff/Tag eine weitgehend ausgeglichene Stickstoffbilanz erreicht hatte, nachdem er vor bzw. in der Zeit der hohen Kreatinexkretionen kumuliert über diese Zeiträume 200 bzw. 170 g Stickstoff verloren hatte.

Die Darstellung der Kreatininausscheidung spiegelt ganz deutlich die eingeschränkte Nierenfunktion wider, die ja, wie bereits in einem vorausgegangenen Kapitel erläutert, durch die hochdosierte Barbiturattherapie zur Bekämpfung der malignen Hirndrucksteigerung verursacht worden war (eine ausführliche Studie über die Wirkung des iatrogenen Barbituratkomas auf die Nierenfunktion wurde schon früher von BUTZ (18) in unserem Labor angefertigt). Am 3. Tag nach dem Unfall wurden nur noch 60% des Sollwerts der Kreatininexkretion von 1,75 g/Tag ausgeschieden. Die bereits am 5. Tag erfolgte Überschreitung dieses Sollwerts um 0,7 g/24 h deutet jedoch auf eine rasche Besserung der Nierenfunktion nach Absetzen des Barbiturats hin. Im weiteren Verlauf war auch hier wieder ein stetiger Rückgang der Kreatininexkretion zu verzeichnen. Der Sollwert wurde noch während der "Kreatinphase" unterschritten, bis gegen Ende der Beobachtungszeit um ca. 0,6 g/24 h. Die beeinträchtigte Nierenfunktion war auch an der erniedrigten Stickstoffexkretion

am 3. Tag zu erkennen. Sobald die Niereninsuffizienz sich zurückbildete, nahm die Stickstoffexkretion rapide zu, und die Stickstoffbilanz wurde sehr stark negativ.

Entsprechend Abb. 22 war die Kaliumbilanz am ersten Tag nach dem Unfall mit -74 mmol negativ, am 2. und 3. Tag jedoch mit 244 bzw. 78 mmol positiv, wobei die Kaliumzufuhren an diesen drei Tagen, 210, 390 bzw. 190 mmol/24 h betrugen, und die Plasmakaliumspiegel bevorzugt unter 4 mmol/l lagen. Man kann demnach wohl nicht davon ausgehen, daß die relativ hohen Kaliumretentionen, die der Patienten H.D. entsprechend Abb. 22 am 2. und 3. Tag nach dem Unfall zeigte, mit der beschriebenen Niereninsuffizienz in Zusammenhang standen. Zudem sei daran erinnert, daß entsprechend Abb. 15 und Kapitel 3.8. ja auch die Mehrzahl der anderen untersuchten Patienten am 2. bis 5. Tag eine positive Kaliumbilanz entwickelten. Bei dem Patienten H.D. war vom 5. bis 18. Tag die Kaliumbilanz dann kumuliert deutlich negativ, wurde gegen Ende der "Kreatinphase" bei deutlicher Besserung der Stickstoffbilanz kurzfristig positiv, reagierte aber auf ein erneutes Ansteigen der Kreatinausscheidung wieder mit einer Negativierung. Ein ähnliches Verlaufsbild zeigte die Phosphatbilanz in Abb. 22 oben. Abgesehen von dem, bezüglich der Stoffwechsellage schwer beurteilbaren Verhalten während des akuten Nierenversagens am 3. Tag, verlief die Bilanzierung bis gegen Ende der "Kreatinphase" im Minus, ging dann auf die positive Seite, um bei dem "zweiten Gipfel" der Kreatinexkretion wieder negativ zu werden.

Als drittes Beispiel für einen relativ eindeutigen "Typ A" sei der Patient J.M. aufgeführt, 21 Jahre alt, 74 kg schwer. Nach einem Autounfall wurde er mit schwerem Schädelhirntrauma, Milz- und Leberruptur, Blasenzerreißung und Beckenfrakturen unter Reanimationsbedingungen zu uns gebracht. Auf

Grund des schweren Bauchtraumas mit nachfolgender lokaler Peritonitis und Subileus wurde er am längsten von allen unseren Patienten nur parenteral ernährt. Abb. 23 zeigt die bei ihm geradezu explosionsartige Steigerung der Kreatinexkretion auf 3,5 g/Tag am 12. Tag nach vorausgegangenem "freiem Intervall". Die hohe Kreatinausscheidung normalisierte sich weitgehend bis zum 20. Tag, wies aber noch eine kleine "Nachschwankung" in der 4. Woche auf. Ein ähnliches Bild bot die Stickstoffbilanz. Die relativ konstanten Zufuhren von ca. 10 g/Tag wurden von den Ausfuhren weit überschritten, wodurch sich schon in der Vorphase eine kumuliert negative Stickstoffbilanz von -123 g ergab, in der "Kreatinphase" wurde ein Wert von -144 g erreicht. Erst mit der endgültigen Reduktion der Kreatinexkretion wurden auch in der Stickstoffbilanz positive Werte erreicht. Bis dahin hatte der Patient schon etwa 10 kg an Gewicht verloren. Der Verlauf der Kreatininexkretion war weniger klar, als bei den bisher vorgestellten Patienten. Dennoch war auch hier der Sollwert zu Beobachtungsbeginn weit überschritten worden, und die Tendenz eines beständigen Exkretionsabfalls bis unter den Sollwert am Ende der Kreatinphase war auch hier erkennbar (siehe Abb. 23 Mitte). Entsprechend Abb. 24 verlief die Kaliumbilanz insgesamt schwankend, war aber dennoch bis einschließlich der Kreatinphase überwiegend negativ und bekam erst danach positive Werte. Die Phosphatbilanz dieses Patienten kann insofern als besonders exakt und zutreffend angesehen werden, als der Patient auf Grund einer intraperitonealen Infektion mit Subileus bis etwa zum 30. Tag ausschließlich parenteral ernährt werden mußte, wobei ab dem 10. Tag gelegentlich intravenöse Substitutionen zwischen 20 und 40 mmol/Tag erfolgten. Damit entfiel bei ihm auf der Zufuhrseite die Unsicherheit einer variablen enteralen Resorptionsrate von Phosphat (siehe oben). Es wird deutlich, daß die Phosphatbilanz schon während der

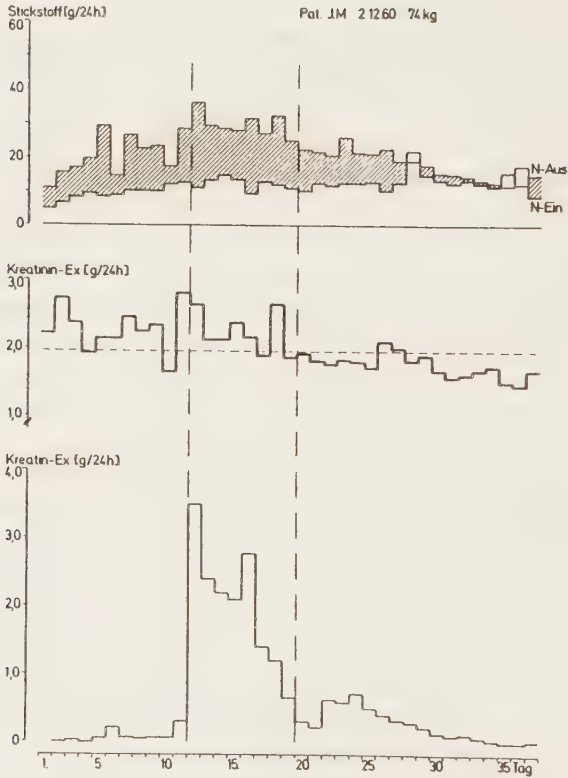


Abb. 23: Verlauf der Stickstoffbilanz sowie der renalen Kreatinin- und Kreatinexkretion bei dem Patienten J.M. über 37 Tage nach schwerem Kombinationstrauma

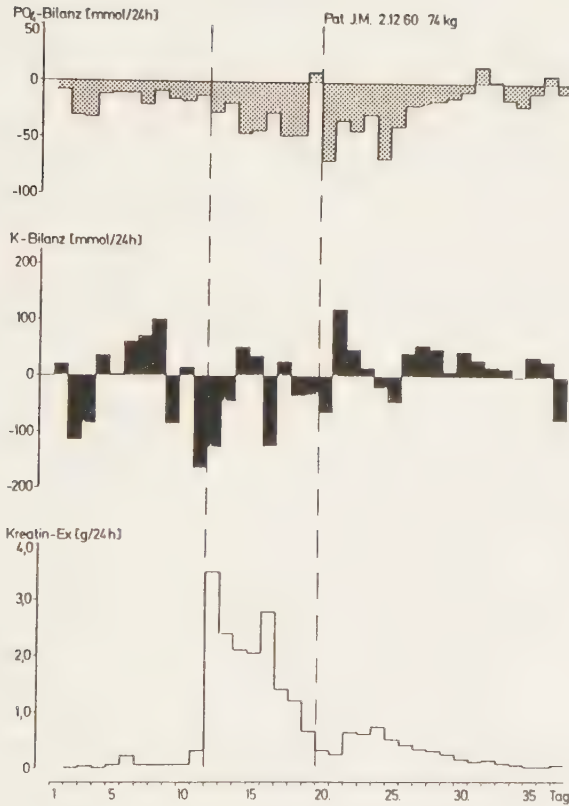


Abb. 24: Phosphat- und Kaliumbilanz sowie renale Kreatinexkretion bei dem Patienten J.M. über 37 Tage nach schwerem Kombinationstrauma

Vorphase, und noch deutlich stärker während der Kreatin- und frühen Nachphase kontinuierlich negativ war. Erst gegen Ende der Beobachtungszeit, als sich entsprechend Abb. 23 oben die Stickstoffbilanz bereits weitgehend normalisiert hatte, entwickelte sich auch zunehmend eine ausgeglichene Phosphatbilanz.

Ein für unser Patientengut relativ alter Patient war Herr J.H. (50 Jahre, 76 kg), der sich beim Sturz von einem Gerüst schwerste Schädelfrakturen, begleitet von einem Schädelhirntrauma mit ausgeprägter Stammhirnsymptomatik, zugezogen hatte. Hinzu kamen noch Frakturen von BWK VI, Clavicula und Rippen in Serie mit Lungenkontusion und Hämatorthorax. Der Patient kam primär bewußtlos zu uns. Er ist der einzige dieses Kollektivs von Schwerverletzten, bei dem trotz intensivsten therapeutischen Bemühungen bei Entlassung von der Intensivstation noch ein apallisches Syndrom bestand. Der Verlauf ist in den Abb. 25 und 26 dargestellt. Er ist insofern auffällig, als, im Gegensatz zu den bisher demonstrierten Patienten, nach einem typischen "freien Intervall" zwar ein sehr hoher und schlanker Gipfel der Kreatinexkretion auftrat, sich im Anschluß daran diese jedoch nicht normalisierte, so daß bei diesem Patienten eine "Nachphase" nicht definiert werden konnte. Trotz überdurchschnittlich hohen Stickstoffzufuhren von 20 bis 30 g/Tag war auch bei diesem Patienten eine katabole Stoffwechsellage nicht zu verhindern. Er lieferte uns mit 4,1 g Kreatinausscheidung am 9. Tag den höchsten von uns bisher gemessenen Wert. Die Exkretionswerte normalisierten sich bis zum Ende der Beobachtungsdauer nicht. Das freie Intervall betrug hier 7 Tage. Der zweigipfelige Verlauf der Kreatinexkretion, der sich in der Phosphatbilanz in Abb. 26 in etwa widerspiegelt, ist uns nicht erklärlich, zumal der Patient die ganze Zeit über gleichbleibend pro-

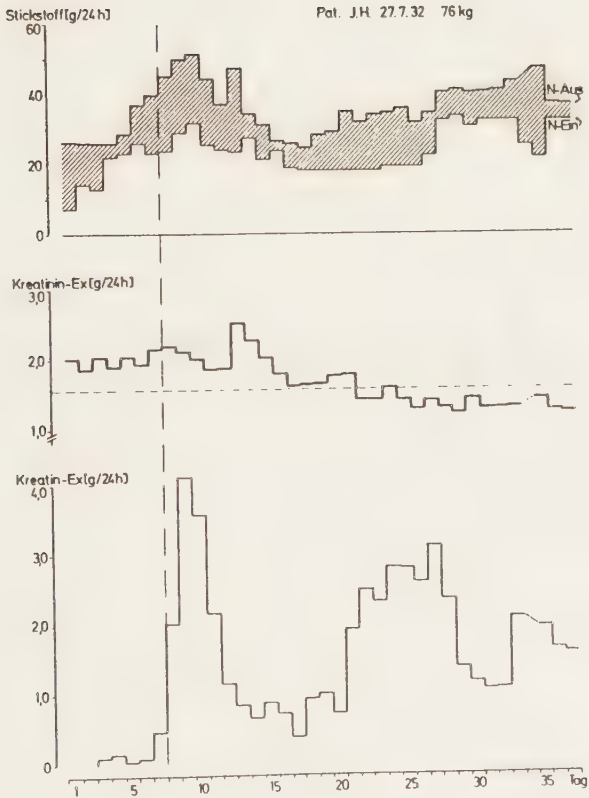


Abb. 25: Verlauf der Stickstoffbilanz sowie der renalen Kreatinin- und Kreatinexkretion bei dem Patienten J.H. nach schwerstem Schädelhirntrauma

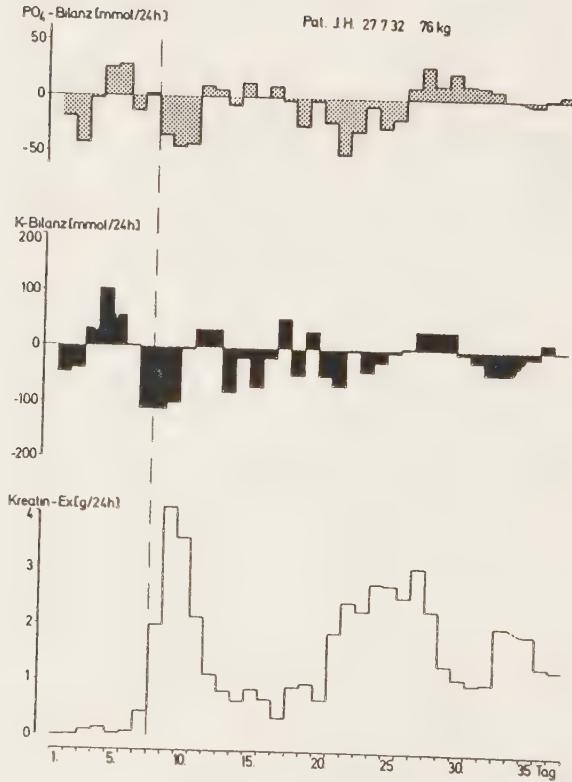


Abb. 26: Phosphat- und Kaliumbilanz sowie renale Kreatinexkretion bei dem Patienten J.H. nach schwerstem Schädelhirntrauma

teinreich und hochkalorisch ernährt wurde. Auch die Stickstoffbilanz war nicht in positive Bereiche zu heben. Bei hohen Zufuhren lieferte der Patient mit über 50 g/Tag extreme Ausfuhren. Erst gegen Ende der Beobachtungszeit scheint sich die Stickstoffbilanz etwas günstiger gestaltet zu haben. Der Patient hatte bis zu diesem Zeitpunkt sein Ausgangsgewicht erheblich reduziert. Die Kreatininexkretion nahm auch hier den nunmehr bekannten Verlauf: Sie lag zu Beginn über dem Sollwert von 1,56 g/Tag und fiel ab dem 20. Tag unter diesen ab. Abb. 26 zeigt einen insgesamt nicht sehr typischen Verlauf der Kalium- und Phosphatbilanz, die jedoch beide überwiegend negativ waren.

Als letzter Patient vom "Typ A" sei noch der junge Patient G.W., 22 Jahre, 65 kg, mit gravierenden Thoraxverletzungen (Aortenruptur, Hämatothorax), retroperitonealem Hämatom nach schwerem Bauchtrauma, leichtem Schädelhirntrauma mit Schädelbasis- und Unterkieferfraktur vorgestellt. Die Abb. 27 und 28 zeigen seine Befunde. Nach einem freien Intervall von 8 Tagen stieg die Kreatinexkretion rapide an, zeigte aber nur 4 Tage lang hohe Werte um 2 g/Tag. Damit wäre, wie auch die Stickstoffbilanz vermuten läßt, die Kataboliephase wahrscheinlich beendet gewesen. Nachdem sich aber der Patient selbst seinen Venenkatheter und die Ernährungssonde zog, außerdem die Unterkieferfraktur mittels Verdrahtung stabilisiert werden mußte, und sich damit die Ernährungsbedingungen verschlechterten, setzte ein zweiter "Katabolieschub" ein. Die Stickstoffzufuhr und ebenso die Kalorienzufuhr waren 4 Tage lang (vom 15. bis 18. Tag) minimal (0,7 bis 4,4 g bzw. 500 bis 1000 kcal). Daraufhin stieg die Kreatinexkretion nochmals enorm an, zeitgleich verbunden mit einer erneut negativen Stickstoffbilanz, was optisch in Abb. 27 an einer bauchigen Ausweitung der Differenz zwischen "N-Ein" und



Abb. 27: Verlauf der Stickstoffbilanz sowie der renalen Kreatinin- und Kreatinexkretion bei dem Patienten G.W. mit sehr erheblichen Schwankungen im Ernährungsregime

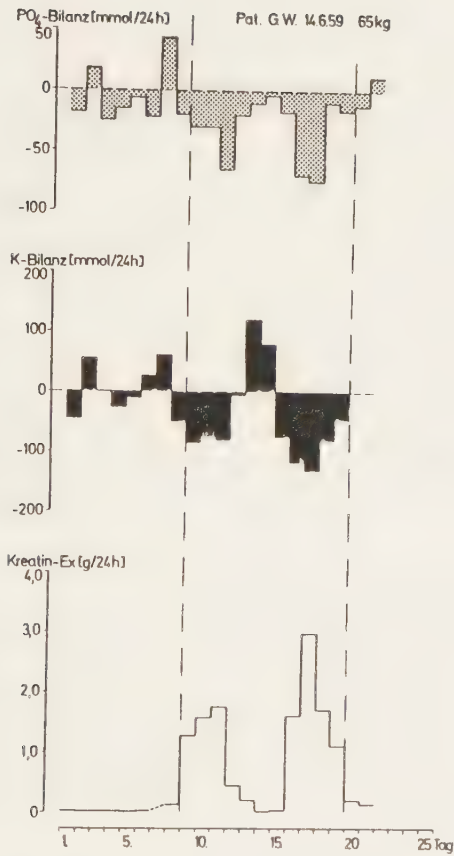


Abb. 28: Phosphat- und Kaliumbilanz sowie renale Kreatinexkretion bei dem Patienten G.W. mit erheblichen Schwankungen im Ernährungsregime

"N-Aus" gut zu verfolgen ist. Am 19. Tag konnten nach Osteosynthese des Unterkiefers und neuerlichem Einlegen einer Magensonde wieder 12,2 g Stickstoff bzw. 2000 kcal zugeführt werden, woraufhin es zu einer prompten Besserung der Stickstoffbilanz und zu einem Abfall der Kreatinexkretion nahezu auf Null kam. Die Kreatininexkretion zeigte ein von den bisher gesehenen Skizzen abweichendes Bild. Sie lag zwar zuerst, wie nach unseren Beobachtungen üblich, um etwa 30% über dem Sollwert von 1,72 g/Tag und fiel auch bis zu Beginn der "Kreatinphase" kontinuierlich unter diesen Wert ab, überstieg dann aber nochmals diese Sollwertmarke und pendelte sich erst gegen Ende der Beobachtungszeit endgültigdarunter ein. Die starken Schwankungen der Stickstoffbilanz und der renalen Kreatinexkretion spiegeln sich in Abb. 28 auch sehr schön in den Kalium- und Phosphatbilanzen wider. Diese waren während der hohen Kreatinexkretionen beide deutlich zweigipfelig negativ.

Ein anderes Kreatinexkretionsmuster haben wir bei den zwei folgenden Patienten gefunden (Typ B). Der Unterschied zu Typ A bestand in erster Linie darin, daß ein freies Intervall praktisch nicht erkennbar war, sondern daß gleich zu Beginn der Beobachtungszeit abnorm hohe Kreatinmengen im Urin meßbar waren. Damit entfallen auch in der Darstellung die gestrichelten Linien zur Kenntlichmachung einer Kreatinphase.

Patient G.K. zum Beispiel lag mit schwerem Schädelhirntrauma und diversen Bein- und Beckenfrakturen auf unserer Station. Er war drei Wochen lang tief bewußtlos und erhielt zur Prophylaxe eines Hirnödems 14 Tage lang Dexamethason, was bei ihm zur Depression des Serumcortisolspiegels führte. Außerdem machte eine ausgeprägte diabetische Stoffwechsellaage eine hochdosierte Insulintherapie notwendig

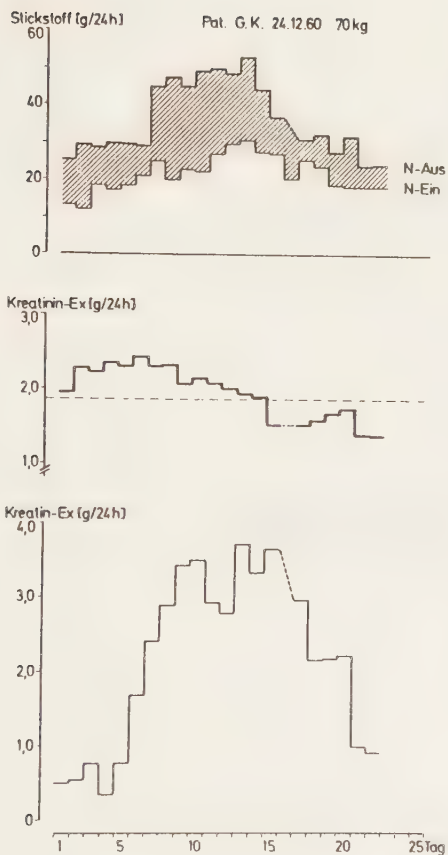


Abb. 29: Verlauf der Stickstoffbilanz sowie der renalen Kreatinin- und Kreatinexkretion bei dem Patienten G.K. vom "Typ B"

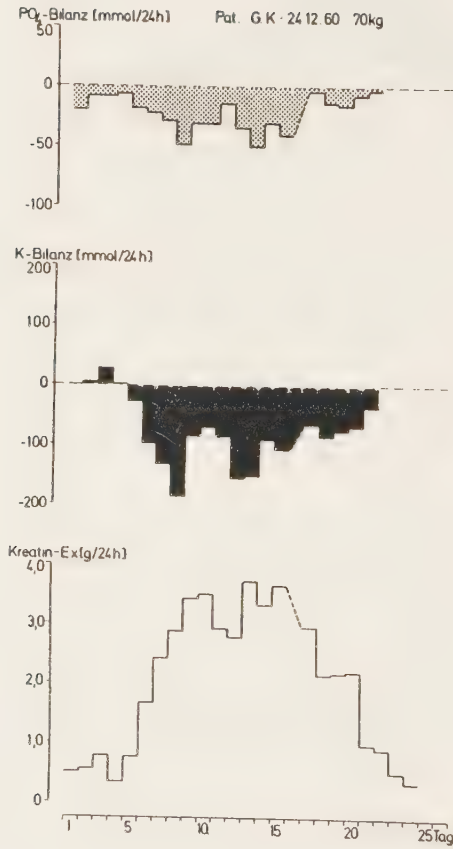


Abb. 30: Phosphat- und Kaliumbilanz sowie renale Kreatinexkretion bei dem Patienten G.K. vom "Typ B"

(siehe dazu auch Abb. 1 auf Seite 4). Herr G.K. war 22 Jahre alt und 70 kg schwer (siehe auch Tab. 1 auf Seite 7). Die Darstellung des katabolen Verlaufs zeigen die Abb. 29 und 30. Gleich am ersten Tag nach dem Trauma betrug die Kreatinexkretion 500 mg/Tag, stieg bis zum 10. Tag auf über 3,5 g/Tag an, verharzte plateaumäßig über 1 Woche lang auf diesem Wert und tendierte erst gegen Ende der Beobachtungszeit zur Norm. Die Kreatininexkretion kreuzte auch hier während dieser langen und auch quantitativ mächtigen Kreatinausscheidungsphase den Sollwert, lag also zuerst um 30% über und dann um 30% unter dieser Marke. Die Bilanzen von Stickstoff, Kalium und Phosphat (siehe Abb. 30) verliefen in der Zeit der hohen Kreatininexkretion nur negativ mit einem Minimum zwischen etwa 10. und 15. Tag und erreichten trotz vergleichsweise hoher N-Zufuhren bis zu 30 g/Tag keine positiven Werte. Erst bei annähernd normalen Kreatinbefunden im Urin waren die Bilanzen in etwa ausgeglichen. Eine relativ enge Beziehung zwischen Kreatinexkretion einerseits und N-, Kalium- und Phosphatbilanz andererseits ist nicht zu übersehen.

Ähnliche Resultate sind bei Herrn J.G. in den Abb. 31 und 32 zu finden. Der 17-jährige Patient kam zu uns mit Leberruptur, Lungenkontusion und Hämatothorax, Becken- und Brustwirbelfrakturen und gebrochener Schädelbasis, hatte aber offenbar kein schweres Schädelhirntrauma davongetragen. Trotz hoch proteinreicher Ernährung (bis zu 30 g Stickstoff pro Tag) war die Entwicklung einer katabolen Stoffwechsellaage auch hier nicht zu verhindern, erkennbar an einer kontinuierlich negativen N-Bilanz und an dem raschen Anstieg der Kreatinexkretion, welcher schon in den ersten Tagen nach dem Trauma begann. Zwei Wochen lang blieb die Kreatinausscheidung auf einem gewissen Plateau um etwa 2,3 g/Tag und fiel dann langsam ab. Die Kreatininexkretion zeigte auch hier die

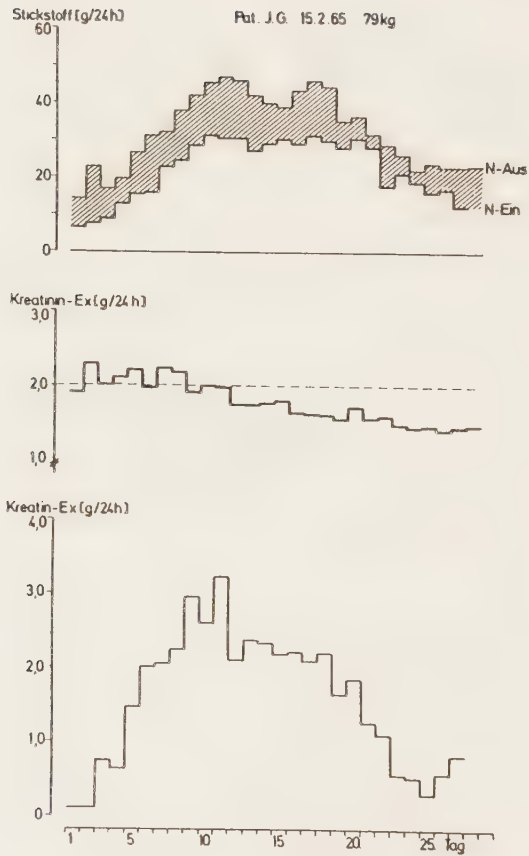


Abb. 31: Verlauf der renalen Kreatin- und Kreatininexkretion sowie der Stickstoffbilanz bei dem Patienten J.G.

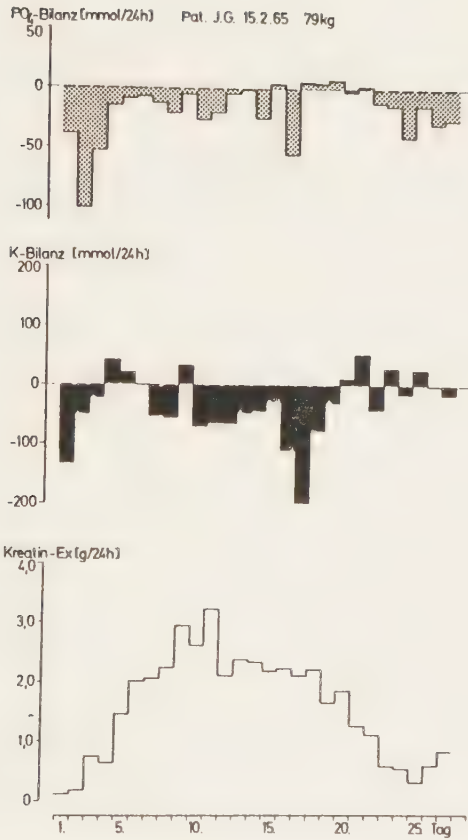


Abb. 32: Verlauf der renalen Kreatinexkretion sowie der Kalium- und Phosphatbilanz bei dem Patienten J.G.

typische Zweiphasigkeit: Nach anfänglicher Überschreitung des Sollwerts fiel sie schon in der zweiten Woche unter diesen Wert. Die Kaliumbilanz in Abb. 32 war während der höchsten Kreatinexkretion am stärksten negativ. Die Phosphatbilanz dagegen zeigte nach unseren bisherigen Beobachtungen ein etwas untypisches Verhalten.

In die letzte Gruppe unseres Kollektivs (Typ C) ließen sich 4 Patienten einordnen. Diese schieden zu keiner Zeit nennenswert hohe Kreatinmengen aus, obwohl auch sie zum Teil schwerst verletzt waren und posttraumatisch komplizierte Genesungsverläufe hatten (siehe auch Tab. 1 auf Seite 7). Der Patient P.B., 34 Jahre, 70 kg, aufgezeichnet in Abb. 33 und 34, hatte ein schweres Schädelhirntrauma mit Le Fort III-, Radius- und Patellafraktur erlitten. Er wurde, wie üblich, protein- und kalorienreich ernährt, war damit in seiner Stickstoffbilanzierung kaum negativ und schied kaum Kreatin aus. Auch die Kreatininexkretion lag immer über dem Sollwert. Der Patient war also während der gesamten Zeit nur geringfügig katabol und hatte damit vermutlich nie in größerer Menge Muskelmasse abgebaut. Die Kaliumbilanz in Abb. 34 verlief, von temporären Einbrüchen abgesehen, eher positiv. Nur die Phosphatverluste lagen über den Zuführen, allerdings auch nicht in dem Ausmaß, wie bei den Patienten der Gruppen A und B. Herr P.B. verlor über den gesamten Beobachtungszeitraum von 21 Tagen 167 mmol Phosphat und 66,3 g Stickstoff bei einer kumuliert positiven Kaliumbilanz von 174 mmol.

3.11. Beurteilung der Patientengruppen mit unterschiedlichem Muster der Kreatinexkretion

In den Tab. 6 bis 10 finden sich die Einzelwerte der besprochenen Exkretionen und Bilanzen aller unserer Patienten mit Ausnahme von einem, den wir, wie bereits erwähnt,

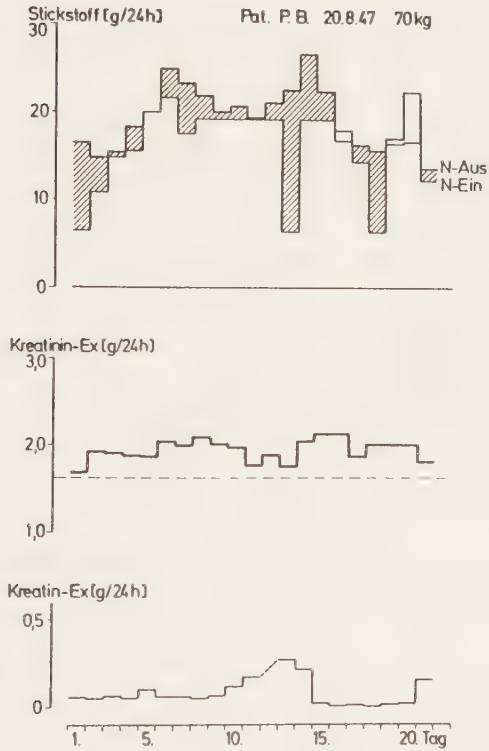


Abb. 33: Verlauf der renalen Kreatin- und Kreatininexkretion sowie der Stickstoffzufuhr und der Stickstoffausscheidung bei dem Patienten P.B.

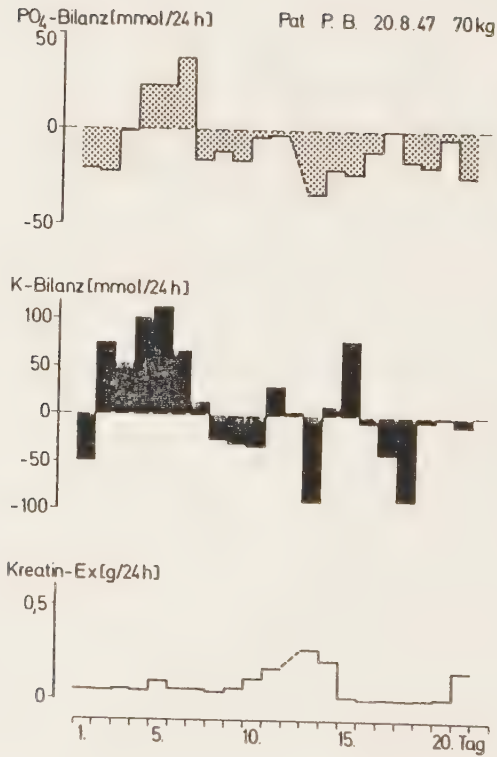


Abb. 34: Verlauf der renalen Kreatinexkretion sowie der Phosphat- und Kaliumbilanz bei dem Patienten P.B.

nicht mit ausreichender Genauigkeit bilanzieren und ihn deshalb keiner dieser Gruppierungen zuordnen konnten. 12 Patienten unseres Kollektivs fügten sich demnach in die für uns typische Gruppe A ein, die erst nach einer Latenz von ca. 8 Tagen extrem hohe Kreatinmengen ausscheidet, 2 Patienten hatten von Anfang an hohe Kreatinexkretionen (Gruppe B) und 4 Patienten wiesen solche zu keiner Zeit auf (Gruppe C).

In Tab. 6 ist für die Patienten der Gruppen A bis C die Dauer der "Vorphase" bzw. der "Kreatinphase" sowie die mittlere Stickstoffzufuhr und Stickstoffbilanz während der Dauer dieser Phasen dargestellt. Gruppe B hat definitionsgemäß nur eine Phase, die am ehesten der "Kreatinphase" vergleichbar ist, und Gruppe C hat demnach nur das Analog einer "Vorphase". Es ist dargestellt, daß in der Gruppe A die Vorphase zwischen 5 und 13 Tagen (im Mittel 8 Tage) dauerte, wobei die mittlere Stickstoffzufuhr 11,8 g/Tag und die mittlere Stickstoffbilanz -11,4 g/Tag betrug. Der Median der kumulierten Stickstoffbilanz in der Vorphase betrug -88 g. Die "Kreatinphase" der Gruppe A dauerte zwischen 8 und 30 Tagen und betrug im Mittel 12,5 Tage. Dabei konnte aber bei 4 Patienten, die in Tab. 6 mit einem Sternchen versehen sind, bis zum Ende der Beobachtungszeit kein so eindeutiger Rückgang der renalen Kreatinexkretion erkannt werden, daß die Definition einer "Nachphase" möglich gewesen wäre (siehe dazu auch Abb. 25). Es ist demnach denkbar, oder sogar wahrscheinlich, daß bei diesen 4 Patienten der Gruppe A sich eine längere Kreatinphase ergeben hätte, wäre die Beobachtung länger möglich gewesen. Bei den 8 Patienten, bei denen die Definition einer "Nachphase" eindeutig möglich war, lag die mittlere renale Kreatinexkretion am ersten Tag dieser Nachphase zwischen 132 und 310 mg/24 h. In der "Kreatinphase" betrug entsprechend Tab. 6 die mittlere Stick-

		Vorphase			Kreatinphase		
	Patient	t (d)	N-Ein (g/d)	N-Bil. (g/d)	t (d)	N-Ein (g/d)	N-Bil. (g/d)
A	H.S.	5	8,0	- 9,6	14	13,8	- 11,1
	S.B.	5	9,4	- 5,1	13*	13,5	- 5,5
	J.M.	11	9,5	- 11,2	8	12,5	- 18,1
	H.D.	11	10,3	- 18,6	10	12,4	- 17,1
	M.V.	13	15,2	- 9,5	10*	19,5	- 8,0
	W.F.	8	7,8	- 7,0	9	14,1	- 10,5
	G.K.	6	10,7	- 13,1	15*	22,8	- 8,9
	J.H.	7	18,4	- 11,5	30*	24,8	- 12,8
	G.W.	8	13,9	- 11,9	11	9,5	- 12,3
	H.S.	7	13,9	- 3,7	26	16,9	- 7,0
	J.R.	12	15,4	- 12,1	14	20,4	- 7,6
	G.K.	11	13,9	- 18,2	12	12,4	- 17,4
	Med.	8	11,8	- 11,4	12,5	14,0	- 10,8
B	G.K.				23	21,4	- 14,1
	J.G.				27	22,2	- 10,6
C	H.H.	16	14,3	- 6,3			
	K.K.	19	13,3	- 2,5			
	P.B.	21	16,1	- 3,2			
	A.F.	21	15,5	- 9,4			
	Med.	20	14,9	- 4,8			

Tab. 6: Dauer der Vorphase bzw. der Kreatinphase bei den Patienten der Gruppen A - C, sowie N-Zufuhr und N-Bilanz in Gramm/Tag. Einzelheiten siehe Text.

stoffzufuhr 14,0 g/Tag und die mittlere Stickstoffbilanz -10,8 g/Tag. Beide Werte lagen damit im gleichen Bereich wie in der "Vorphase". Die mittlere kumulierte Stickstoffbilanz der "Kreatinphase" betrug in Gruppe A -140 g. Bei den 2 Patienten der Gruppe B mit erhöhter Kreatinexkretion über die gesamte Beobachtungszeit (23 bzw. 27 Tage) waren die Stickstoffzufuhren mit im Mittel 21,4 bzw. 22,2 g/Tag eindeutig höher als die Mittelwerte der Gruppen A und C. Gleichzeitig lagen die mittleren Stickstoffbilanzen mit -14,1 bzw. -10,6 g/24 h im Bereich derer der Gruppe A in der Vor- und Kreatinphase.

Bei den 4 Patienten der Gruppe C ohne nennenswerte Kreatinexkretion lag die Beobachtungszeit zwischen 15 und 21 Tagen. Die Stickstoffzufuhren waren mit 13,3 bis 16,1 g/24 h nur geringfügig höher als in der Vorphase bei Gruppe A, die Stickstoffbilanzen lagen dagegen mit im Mittel - 2,5 bis -9,4 g/24 h eindeutig günstiger, d.h., diese Patienten waren offenbar weniger katabol als die Patienten der Gruppen A und B.

Tab. 7 stellt die renalen Kreatinexkretionen entsprechend dem Schema wie in Tab. 6 dar. In Gruppe A lagen diese in der Vorphase im Mittel bei 45 mg/Tag und damit im Bereich der Normalwerte (siehe oben). Somit wurde kumuliert in der Vorphase, die im Mittel 8 Tage dauerte, nur die verschwindende Menge von 0,34 g Kreatin ausgeschieden. Während der Kreatinphase, die im Mittel 12,5 Tage dauerte, betrug dagegen der Mittelwert der renalen Kreatinexkretion 1122 mg/Tag und damit wurden in dieser Phase kumuliert im Mittel 15,7g Kreatin ausgeschieden. Man kann nun davon ausgehen, daß der Kreatingehalt der Skelettmuskulatur 0,4% vom Feuchtgewicht, entsprechend 4 g/kg Muskulatur beträgt (3, 27). Die mittlere kumulierte Kreatinexkretion in der Kreatinphase der Gruppe A würde somit einem

		Vorphase		Kreatinphase		
	Patient	Kreatin-Ex		Kreatin-Ex		N : Kreatin
		(mg/d)	kum. (g)	(mg/d)	kum. (g)	(8,0)
A	H.S.	11	0,06	1088	15,2	10,2
	S.B.	60	0,30	1052	13,7	5,2
	J.M.	81	0,89	2015	16,1	9,0
	H.D.	20	0,22	1750	17,5	9,8
	M.V.	44	0,57	790	9,7	10,1
	W.F.	17	0,14	755	6,8	14,0
	G.K.	39	0,23	1357	20,4	6,6
	J.H.	116	0,81	1764	52,9	7,3
	G.W.	47	0,38	1155	12,7	10,6
	H.S.	27	0,19	855	22,2	8,2
	J.R.	51	0,61	604	8,5	12,6
	G.K.	46	0,51	1375	16,5	12,3
	Med.	45	0,34	1122	15,7	10,0
B	G.K.			2107	48,5	6,7
	J.G.			1571	42,4	6,7
C	H.H.	35	0,5			
	K.K.	49	0,9			
	P.B.	83	1,7			
	A.F.	116	2,4			
	Med.	66	1,3			

Tab. 7: Renale Kreatinausscheidung in Milligramm/Tag und kumuliert über die Beobachtungszeit in Gramm, sowie der Stickstoff-zu-Kreatinquotient bei den Patienten der Gruppen A bis C. Einzelheiten siehe Text.

Untergang von im Mittel 4 kg Muskel bei diesen Patienten entsprechen. Man kann weiterhin davon ausgehen, daß der Proteingehalt der Skelettmuskulatur 20% vom Feuchtgewicht entspricht, das heißt, 1 kg Muskel enthält 200 g Protein oder $200 : 6,25 = 32$ g Stickstoff. Somit ist der Stickstoff/Kreatin-Quotient für Skelettmuskulatur $32/4$ oder etwa 8,0. Aus Tab. 7 geht nun hervor, daß dieser Quotient bei unseren Patienten der Gruppe A in der Kreatinphase zwischen 5,2 und 14,0 schwankte und im Mittel 10,0 betrug. Dabei ergab sich der mittlere Stickstoff/Kreatin-Quotient jedes Patienten aus der Division der in der Kreatinphase ausgeschiedenen kumulierten Kreatinmenge in Gramm durch die kumulierte Stickstoffbilanz in Gramm.

Weiterhin geht aus Tab. 7 hervor, daß bei den 2 Patienten der Gruppe B die mittlere tägliche Kreatinexkretion (über einen Zeitraum von 23 bzw. 27 Tagen) 2100 bzw. 1570 mg/Tag betrug, woraus sich enorm hohe kumulierte Kreatinexkretionen von 48,5 bzw. 42,4 g ergeben. Dies würde entsprechend obigen Überlegungen einer untergegangenen Muskelmasse von 12 bzw. 10,5 kg entsprechen (siehe dazu auch Abb. 44 in Punkt 4.5.5.).

Auf die Frage des Gewichtsverlusts soll in der Diskussion noch kurz eingegangen werden. Bei beiden Patienten betrug der Stickstoff/Kreatin-Quotient jeweils 6,7 und lag damit etwas niedriger als der Median der Gruppe A in der Kreatinphase. Bei den 4 Patienten der Gruppe C schwankte die mittlere tägliche Kreatinexkretion über einen Zeitraum von 15 bis 21 Tagen nur zwischen 35 und 116 mg/Tag und lag damit im Bereich der Werte wie in der Vorphase der Gruppe A. Damit ergab sich trotz der relativ langen Meßzeiträume nur eine minimale kumulierte Kreatinexkretion zwischen 0,5 und 2,4 g.

Die mittlere renale Kreatininexkretion betrug in Gruppe A in der Vorphase 2,23 g/Tag bei einem mittleren Sollwert von

1,86 g/Tag. In der Kreatinphase betrug die mittlere tägliche Kreatininexkretion der Patienten der Gruppe A nur noch 1,94 g/Tag und hatte bei 4 Patienten sogar den Sollwert unterschritten. Bei den beiden Patienten der Gruppe B lag die mittlere tägliche Kreatininausscheidung über 23 bzw. 27 Tage mit 1,90 bzw. 1,80 g/Tag sehr dicht bei den Sollwerten. Die Patienten H.H., K.K., P.B. und A.S. der Gruppe C (siehe Tab. 7), die zwischen 16 und 21 Tagen beobachtet wurden, hatten Sollwerte für die renale Kreatininexkretion von 1,72, 1,42, 1,64 bzw. 1,58 g/Tag. Dem stehen die tatsächlichen mittleren Kreatininexkretionen in der zugehörigen Beobachtungszeit von 1,90, 1,40, 1,94 bzw. 1,73 g/Tag gegenüber. Diese Zusammenhänge werden unter Punkt 4.5.5. noch ausführlich diskutiert.

In Tab. 8 sind Phosphatzufuhren (parenteral und/oder über Sondenkost, geschätzte enterale Resorptionsrate 65%, siehe oben) und Phosphat- (P-)Bilanzen dargestellt. Es wird deutlich, daß in Gruppe A in der Vorphase die mittlere P-Zufuhr 10,6 mmol/Tag und die mittlere P-Bilanz -14,4 mmol/Tag betrug. Nur bei einer von 12 Patienten war die mittlere P-Bilanz in der Vorphase über 5 Tage rechnerisch positiv (Patientin S.B.). Während der Kreatinphase war die P-Zufuhr in der Gruppe A gegenüber der Vorphase zwar verdoppelt, aber ebenso war auch die mittlere P-Bilanz mit - 28,8 mmol pro Tag deutlich niedriger, d.h., in der Kreatinphase wurde deutlich mehr Phosphat überschüssig ausgeschieden als in der Vorphase. Kein Patient der Gruppe A zeigte in der Kreatinphase im Mittel eine positive P-Bilanz. Bei den 2 Patienten der Gruppe B lagen die täglichen P-Zufuhren mit im Mittel 35 bzw. 25 mmol überdurchschnittlich hoch. Doch auch bei diesen beiden Patienten waren über 23 bzw. 27 Tagen die P-Bilanzen mit im Mittel - 20,6 bzw. - 19,2 mmol täglich negativ und lagen damit in der Größenordnung der Patienten in Gruppe A in

		Vorphase		Kreatinphase	
	Patient	P-Ein (mmol/d)	P-Bil. (mmol/d)	P-Ein (mmol/d)	P-Bil. (mmol/d)
A	H.S.	2,0	- 14,4	20,5	- 31,4
	S.B.	10,3	+ 6,9	37,4	- 5,8
	J.M.	6,7	- 16,0	22,5	- 31,5
	H.D.	2,8	- 14,4	7,4	- 42,1
	M.V.	17,7	- 3,1	23,6	- 19,6
	W.F.	14,5	- 28,7	38,8	- 30,4
	G.K.	0	- 33,9	11,9	- 27,2
	J.H.	28,2	- 2,8	43,0	- 4,8
	G.W.	25,7	- 5,6	8,7	- 31,7
	H.S.	16,3	- 10,8	27,1	- 11,5
	J.R.	10,9	- 28,6	21,2	- 23,9
	G.K.	4,2	- 31,2	5,9	- 45,7
	Med.	10,6	- 14,4	21,9	- 28,8
B	G.K.			34,9	- 20,6
	J.G.			25,4	- 19,2
C	H.H.	23,9	+ 0		
	K.K.	9,6	- 18,0		
	P.B.	28,7	- 7,9		
	A.F.	26,9	+ 1,1		
	Med.	25,4	- 4,0		

Tab. 8: Phosphatzufuhr und Phosphatbilanz jeweils in mmol/Tag in der Vorphase bzw. in der Kreatinphase bei den Patienten der Gruppen A bis C

der Kreatinphase. Bei den 4 Patienten der Gruppe C lagen die P-Zufuhren zwischen 10 und 29 mmol/Tag. Die mittleren täglichen P-Bilanzen waren bei einem Patienten schwach positiv, bei einem weiteren völlig ausgeglichen und bei den beiden anderen mit -8 bzw. - 18 mmol/Tag negativ. Das heißt, daß die 4 Patienten, die kein Kreatin ausgeschieden haben, über die ganze Beobachtungszeit auch deutlich günstigere P-Bilanzen hatten.

Ein tendenziell ähnliches Verhalten wie die Phosphatbilanz zeigte auch die Kaliumbilanz, die zusammen mit der Kalorienzufuhr in Tab. 9 aufgelistet ist. Die Kalium- (K-) Bilanz war bei 4 der 12 Patienten in Gruppe A positiv und bei den übrigen mehr oder weniger negativ (Median - 13,9 mmol/Tag). In der Kreatinphase hatte nur noch ein Patient eine positive K-Bilanz, und der Median war mit - 30,3 mmol/Tag deutlich negativer als in der Vorphase. Das heißt, daß in der Gruppe A die Phase der Kreatinausscheidung gegenüber der Vorphase durch deutlich negativere P- und K-Bilanzen bei nahezu gleicher N-Bilanz gekennzeichnet war. Bei den 2 Patienten der Gruppe B war die K-Bilanz mit im Mittel - 73 bzw. - 34 mmol/Tag ebenfalls deutlich negativ, während 3 der 4 Patienten der Gruppe C (ohne Kreatinausscheidung) im Mittel positive K-Bilanzen aufwiesen. Die Energiezufuhren lagen in der Vor- und Kreatinphase und ebenso bei den Patienten der Gruppe B im Mittel um 3500 kcal/Tag und bei den 4 Patienten in der Gruppe C im Mittel um 20% niedriger.

In Tab. 10 schließlich sind P:N-, K:N- und K:P-Quotienten aufgelistet. Man kann davon ausgehen, daß 1 kg feuchter Muskel neben 32 g Stickstoff 92 mmol Kalium und 60 mmol Phosphat enthält (72, 81, 82). So wird beim Untergang von 1 kg quergestreifter Skelettmuskulatur und quantitativer Ausscheidung des freiwerdenden Stickstoffs, Kaliums und Phosphats der K:N-Quotient der Bilanzen $92 : 32 = 2,9$, der P:N-Quotient

		Vorphase		Kreatinphase	
	Patient	K-Bilanz (mmol/d)	kcal-Ein (d ⁻¹)	K-Bilanz (mmol/d)	kcal-Ein (d ⁻¹)
A	H.S.	+ 11,2	1515	- 48,4	2330
	S.B.	+ 9,8	2420	- 43,6	2270
	J.M.	- 10,8	3530	- 32,1	3740
	H.D.	- 24,2	3460	- 22,8	3070
	M.V.	- 23,6	3320	- 39,5	2620
	W.F.	+ 5,1	2760	- 35,4	2440
	G.K.	- 18,7	2550	- 3,7	4560
	J.H.	- 0,6	2890	- 16,4	3790
	G.W.	+ 1,4	3420	- 44,5	2570
	H.S.	- 16,9	3600	+ 20,7	3920
	J.R.	- 23,8	3960	- 28,4	4420
	G.K.	- 42,6	3460	- 14,6	3890
	Med.	- 13,9	3370	- 30,3	3410
B	G.K.			- 72,6	3570
	J.G.			- 33,7	3850
C	H.H.	- 20,9	2670		
	K.K.	+ 3,7	3160		
	P.B.	+ 8,3	2860		
	A.F.	+ 2,1	2730		
	Med.	+ 2,9	2800		

Tab. 9: Kalium-Bilanz und Energiezufuhr in der Vorphase bzw. in der Kreatinphase bei den Patienten der Gruppen A bis C

		Vorphase			Kreatinphase		
	Patient	P : N (1,9)	K : N (2,9)	K : P (1,5)	P : N (1,9)	K : N (2,9)	K : P (1,5)
A	H.S.	1,50	-1,16	-0,78	2,84	4,38	1,54
	S.B.	-1,35	-1,93	1,43	1,05	6,94	5,00
	J.M.	1,47	0,96	0,65	1,74	1,78	1,02
	H.D.	0,77	1,30	1,69	2,47	1,34	0,54
	M.V.	0,33	2,48	7,69	2,46	4,95	2,00
	W.F.	4,11	-0,73	-0,18	2,88	3,36	1,16
	G.K.	2,59	1,43	0,55	3,04	0,41	0,13
	J.H.	0,25	0,05	0,20	0,37	1,28	3,45
	G.W.	0,47	-0,12	-0,25	2,58	3,62	1,41
	H.S.	2,94	4,59	1,56	1,64	-2,96	-1,80
	J.R.	2,37	1,96	0,83	3,15	3,73	1,19
	G.K.	1,71	2,33	1,37	2,63	0,84	0,32
	Med.	1,49	1,13	0,74	2,53	2,57	1,18
B	G.K.				1,46	5,16	3,54
	J.G.				1,82	3,19	1,75
	Med. (n=14)				2,51	3,28	1,48

Tab. 10: P:N-, K:N- und K:P-Quotienten in der Vorphase bzw. in der Kreatinphase bei den Patienten der Gruppe A und B

der Bilanzen $60 : 32 = 1,9$ und der K:P-Quotient der Bilanzen $92 : 60 = 1,52$ betragen (siehe Tab. 10 oben). Die entsprechenden Quotienten für jeden Patienten und jede Beobachtungsphase in Tab. 10 wurden also so ermittelt, daß die kumulierten Bilanzen der betreffenden Phasen durcheinander dividiert wurden. Die Bildung dieser Quotienten erfolgte auch, wenn in einer Beobachtungsphase bei einem Patienten die K- oder die P-Bilanz positive Werte annahm. Dann hatten natürlich die Quotienten in Tab. 10 ein negatives Vorzeichen. Aus Tab. 10 geht hervor, daß alle Quotienten bei verschiedenen Patienten und in verschiedenen Phasen enorme Schwankungen aufwiesen, was zum Teil auf die relative Unsicherheit bei der Erstellung kumulierter Bilanzen zurückzuführen sein könnte (72). Der P:N-Quotient ("Sollwert" bei reinem Muskelabbau 1,9) lag bei Gruppe A in der Vorphase im Mittel bei 1,5 und der Kreatinphase bei 2,5. Der K:N-Quotient ("Sollwert" bei reinem Muskelabbau 2,9) lag in der Vorphase im Mittel bei nur 1,1 und in der Kreatinphase bei 2,6. Wurden die beiden Patienten der Gruppe B mitberücksichtigt, was legitim erscheint, so betrug während der Phase der Kreatinausscheidung der mittlere K:N-Quotient 3,3. Dies bedeutet, daß jeweils im Verhältnis zur Stickstoffbilanz besonders die Kaliumbilanz und weniger auch die Phosphatbilanz in der Vorphase deutlich weniger negativ war als in der Kreatinphase. Entsprechend lag der K:P-Quotient ("Idealwert" 1,5) in der Vorphase deutlich niedriger als in der Kreatinphase, wo er im Mittel einen Wert von 1,2 und unter Mitberücksichtigung der 2 Patienten der Gruppe B sogar einen Wert von 1,5 erreichte. Während der Phase der Kreatinausscheidung lagen also die mittleren P:N-, K:N- und K:P-Quotienten sehr dicht bei den Werten, die beim Untergang von reinem Zellgewebe zu erwarten sind, während sie in der Vorphase alle deutlich niedriger waren. Auf diese Zusammenhänge werden wir in der Diskussion noch ausführlich eingehen (siehe Punkt 4.5.).

3.12. Cortisolbestimmung

Zur Ermittlung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen hormonellen Einflüssen und Katabolie- oder besser Kreatinexkretionsphasen, haben wir bei den letzten 11 Patienten unseres Kollektivs die Cortisolspiegel im Serum bestimmt. In Abb. 35 sind sämtliche Cortisolwerte gegen die Zeit aufgetragen. Die Mehrzahl der Meßpunkte lag über dem Normbereich, der in unserem Labor mit 10 bis 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ angegeben wird. Viele Punkte befanden sich innerhalb dieses Bereichs und insgesamt schwankte der Median um die obere Normgrenze mit $\pm 5\text{ } \mu\text{g}/100\text{ ml}$. Gegen Ende der Beobachtungszeit zeichnete sich wieder eine leicht abfallende Tendenz zur Norm hin ab. Deutlich unterhalb der 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ -Grenze lagen nur ganz wenige Werte. Zwei davon und alle diejenigen, die sich dem Nachweis entzogen (die Grenze dazu lag bei unserer Bestimmungsmethode bei 2,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), stammten von Patienten, die wegen eines Hirnödems mit Dexamethason behandelt wurden. Allerdings lieferte uns ein Patient trotz einer Dexamethasonmedikation von 24 mg/Tag zum Teil sogar noch übernormal hohe Werte (alle unter Dexamethason bestimmten Werte sind in Abb. 35 mit einem dreieckigen Symbol gekennzeichnet).

Da der Cortisolspiegel von gesunden Menschen einer ausgeprägten circadianen Rhythmik unterworfen ist, gelten die oben angegebenen Normwerte nur für die Vormittagsstunden, für die Zeit also, in der die Blutentnahmen bei unseren Patienten erfolgten. Diese "Richtlinien" haben wir beibehalten, obwohl zahlreiche Hinweise in der Literatur zu finden sind, denen zufolge die circadiane Rhythmik von Cortisol nach schwerem Trauma unterbrochen ist (1, 78, 91).

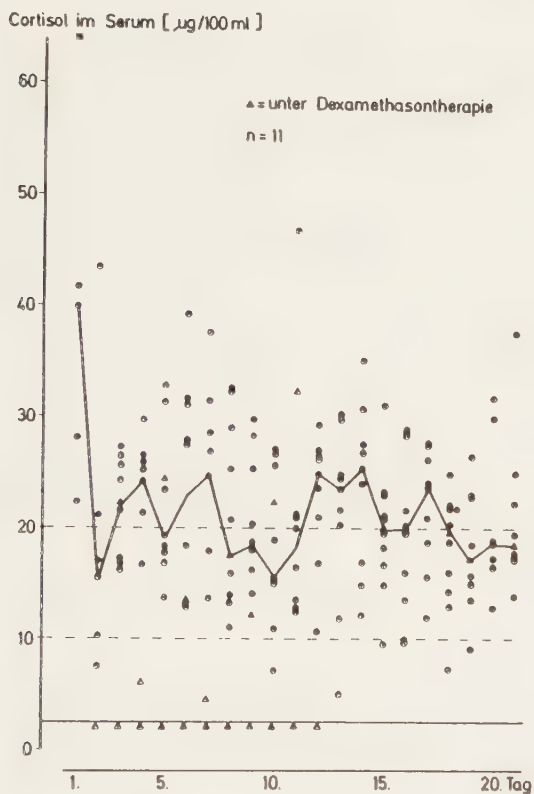


Abb. 35: Sämtliche Meßwerte für den Plasmacortisolspiegel bei 11 der von uns untersuchten Patienten. Der Normalwert von 10 bis 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ist mit einer gestrichelten Linie gekennzeichnet. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 2,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Dreieckige Symbole kennzeichnen Meßwerte unter Dexamethasontherapie.

4. Diskussion

Im Ergebnisteil dieser Arbeit haben wir versucht, die katabolen Stoffwechselsituationen unserer Patienten nach einem schweren Unfall aufzuzeigen, indem wir unser Hauptaugenmerk auf die Kreatinausscheidung richteten. Daher wollen wir an den Beginn der Diskussion einen kurzen Abriß über physiologische und biochemische Grundlagen des Kreatinstoffwechsels stellen. Die entscheidenden Arbeiten zu diesem Thema sind etwa in den Jahren 1920 bis 1950 durchgeführt worden. Ein sehr ausführlicher Übersichtsartikel bezüglich des Kreatins liegt uns von WALKER (107) aus dem Jahr 1979 vor.

4.1. Kreatin - biochemische und physiologische Grundlagen

4.1.1. Biosynthese von Kreatin und Kreatinphosphat

Kreatin wird beim Menschen in Leber, Pankreas und in gewissen Mengen wohl auch in der Niere gebildet. Die Synthese erfolgt aus Arginin, Glycin und Methionin in Anwesenheit von Arginin-Glycin-Amidino-transferase und Guanidinotransmethylase (siehe Abb. 36). Die Organe, die zur Syntheseleistung von Kreatin befähigt, d.h. mit den entsprechenden Enzymen ausgestattet sind, besitzen keine nennenswerte Kreatinkinaseaktivität. Der Biosyntheseort von Kreatin einerseits und der von Kreatinphosphat und dessen Utilisation andererseits sind damit "physikalisch" streng voneinander getrennt (107). Biosynthese und Utilisation können somit auch getrennt reguliert werden. Also wird Kreatin nach der Produktion ins Blut abgegeben und strömt in den Skelettmuskel ein. Die

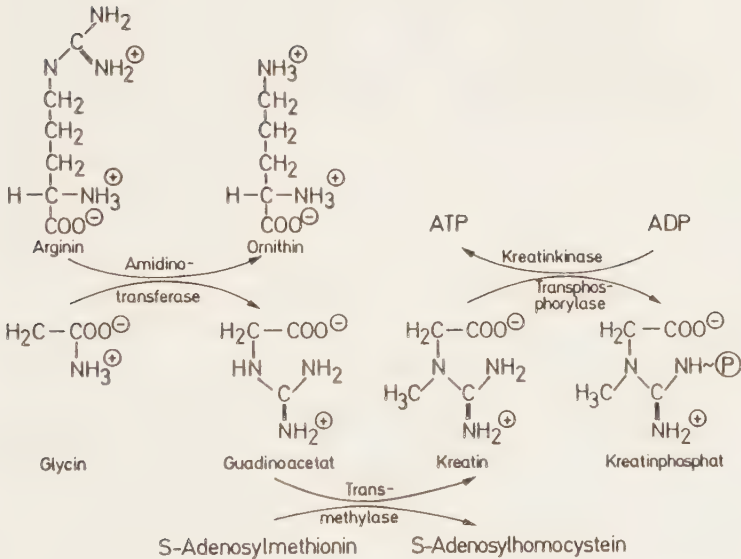


Abb. 36: Schema der Biosynthese von Kreatin und Kreatinphosphat

"Überwindung" der Muskelzellmembran erfolgt nach FITCH und SHIELDS (44) gegen einen Konzentrationsgradienten sozusagen "bergauf" in die Zelle, wobei kein Austausch zwischen intra- und extrazellulärem Kreatin besteht. Im Skelettmuskel wird Kreatin zu Kreatinphosphat phosphoryliert, das als "Reserve-Energiespeicher" für die ATP-Synthese dient. Das bei Glycolyse und oxydativer Phosphorylierung gebildete ATP reagiert mit Kreatin unter Bildung von ADP und großen Mengen Kreatinphosphat. Während der Muskelkontraktion ist die Reaktion

rückläufig, wodurch die Bereitstellung von ATP, das die unmittelbare Quelle für die Energie zur Muskelkontraktion darstellt, aufrechterhalten wird. Das Abbauprodukt von Kreatin ist Kreatinin, welches renal ausgeschieden wird. Es entsteht aus Kreatinphosphat. Eine direkte Umwandlung von Kreatin zu Kreatinin kommt nicht vor (19, 49, siehe auch Abb. 37).

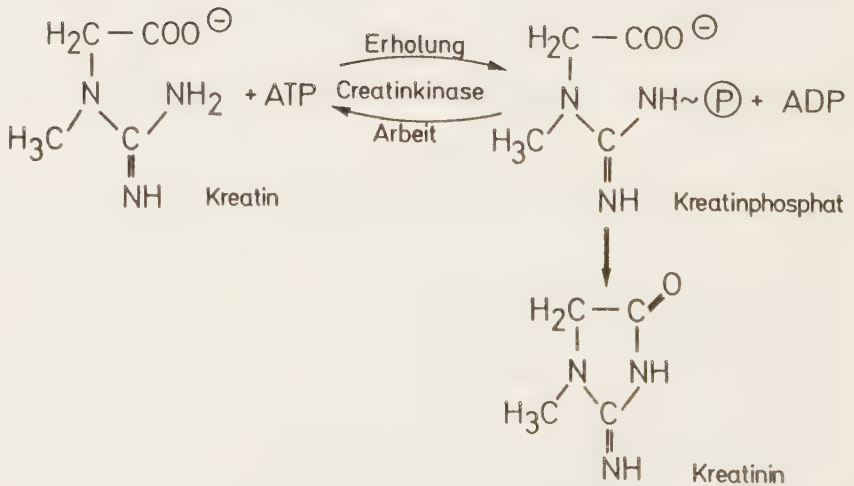


Abb. 37: Gleichgewicht zwischen Kreatin und Kreatinphosphat und Abbau von Kreatinphosphat zu Kreatinin

4.1.2. Regulation der Kreatinbiosynthese

Ein 70 kg schwerer junger Mann hat Skelettmuskulatur in einer Menge von etwa 45% vom Körpergewicht (KG). Diese nimmt im hohen Alter auf unter 30% vom KG ab und liegt auch beim weiblichen Geschlecht deutlich niedriger (74). Der junge, 70 kg-Mann hätte also $70 \times 0,45 = 31,5$ kg Skelettmuskulatur, die bei einem Kreatingehalt von etwa 4 g/kg Muskelfeuchtgewicht $31,5 \times 4 = 126$ g Kreatin entsprechen würde (3, 26, 27). Davon liegen in Ruhe 60% als Kreatinphosphat und 40% als Kreatin vor (13, 107). Zu etwa 98% ist Kreatin bzw. Kreatinphosphat im Muskelgewebe lokalisiert (45) und nur ein verschwindend kleiner Teil befindet sich im Nervengewebe, wo Substanzen, die für die Funktionstüchtigkeit des Axons verantwortlich sind, entlang des Axons transportiert werden. Dabei wird unterschieden zwischen einem langsamen und einem schnellen Transport und letzterer ist unter anderem ATP-abhängig, benötigt also Kreatinphosphat. Der Kreatingehalt aller anderen Gewebe und Organe kann praktisch vernachlässigt werden.

Dieser oben genannte Kreatinpool von etwa 120 g muß mit 2 g pro Tag aufgefüllt werden, sei es durch endogene Synthese und/oder diätetische Zuführen, um den täglichen Kreatinabbau auszugleichen. Das Kreatin wird nach nichtenzymatischer Konversion von normalerweise 1,7% des Pools als Kreatinin ausgeschieden (26, 27, 68). Zusammen mit diesen 120 g Kreatin und Kreatinphosphat befinden sich ungefähr 45 g Phosphat und 45 g Kaliumionen im Muskelgewebe. Dies sind keine trivialen Mengen und werden durch homöostatische Mechanismen aufrechterhalten (107). Die Kontrollmechanismen greifen an

- a) in der Biosynthese von Kreatin,
- b) in der Aufnahme und Retention von Kreatin im Muskel und Nervengewebe,

c) in der Reabsorption von Kreatin in den Nierentubuli.

Ad a)

Die Biosynthese von Kreatin wird kontrolliert über den Gewebesspiegel der Amidinotransferase und zwar über eine negative Feedback- oder Endproduktkontrolle durch das Kreatin selbst (106). Zum Beispiel reduziert diätetisch zugeführtes Kreatin in Abhängigkeit von der Quantität die Aktivität der Transamidase in der Leber, indem es sich zu einem Makromolekül verbindet, und so die Biosynthese bzw. Resynthese dieses Enzyms inhibiert. Kreatinin verursacht keine "Repression" der Amidinotransferase. Ebenso wie eine "Repression" der Kreatinbiosynthese ist offenbar auch eine Stimulation möglich, und zwar durch eine vermehrte Aufnahme der Kreatinprekursoren Glycin, Arginin und Guanidinoacetat (26, 27, 107, siehe auch Abb. 36), wobei gleichzeitig die Aktivität der Amidinotransferase modifiziert wird. Das Phänomen der "Repression" tritt vermutlich auch beim Katabolie-Stoffwechsel auf (siehe unten). Erhöhte Gewebeskreatinspiegel in der Leber oder die erhöhten Glucocorticoid- und Glukagonwerte (siehe unten) bewirken unter anderem eine Hemmung der Transamidase. Dadurch wird eine exzessive Kreatinsynthese, die durch die in der Katabolie freigewordenen Aminosäuren zustanden kommen könnte, verhindert.

Dennoch ist der Kreatinpool des Muskel- und Nervengewebes expandierbar, wie Untersuchungen von CRIM et al (26) gezeigt haben. Dabei wurden gesunden und gut trainierten Freiwilligen nach einer langen Vorperiode mit kreatinfreier Diät 10 Tage lang jeweils 10 g Kreatin diätetisch zugeführt, woraufhin diese zwar eine erhöhte renale Kreatin- und Kreatininexkretion aufwiesen, letztendlich aber auch insgesamt ihren Kreatinpool von 125 g auf 150 g, also um 25 g aufgestockt hatten. Gleichzeitig war eine vermehrte Retention von Kalium und Phosphat zu verzeichnen. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von

WALKER (107) überein. Er beschrieb, daß die Kreatinaufnahme in den Muskel und die Formation von Kreatinphosphat von einem erhöhten Einstrom von Kalium und Phosphat begleitet ist. So wie sich der Kreatinpool durch vermehrte Zufuhr expandieren kann, genauso verringert er sich bei kreatinfreier Diät (68). Die Größe des Kreatinpools unterliegt also nicht nur einer strengen metabolischen Kontrolle, sondern kann in einem signifikanten Ausmaß über die diätetische Zufuhr von Kreatin oder dessen Prekursoren mitbeeinflusst werden.

Ad b)

Ein weiterer Angriffspunkt bei der Kontrolle des Kreatinstoffwechsels liegt im Transport, der Aufnahme und der Retention des Kreatins in der Zelle. Wie bereits erwähnt, wird Kreatin in Leber und Pankreas synthetisiert, an das Blut abgegeben und in die Muskel- bzw. Nervenzelle transportiert. Diesen Transport und die Aufnahme in die Zelle verbessert z.B. Insulin (62, 63). Der Einfluß des Insulins auf den Kreatintransport macht sich dabei in ähnlicher Weise geltend, wie der auf den Transport von Glukose und Aminosäuren. In den in-vitro-Untersuchungen von HAUGLAND und CHANG (54) wurde der Beweis erbracht, daß dieser Effekt einzig durch das Insulin bewirkt wird und nicht auf verschiedene andere Hormone und Kombination derselben zurückzuführen ist (z.B. Testosteron und Analoga, STH, Glucocorticosteroide). Umgekehrt stimuliert Kreatin selbst wiederum die Freisetzung von Insulin (107). Auf der anderen Seite verschlechtert eine Röntgenbestrahlung (62) oder auch eine Erhöhung von Trijodthyronin (T_3) den Membrantransport von Kreatin. Nach isotonenexperimentellen Untersuchungen von KURAHASHI und KUROSHIMA (64) mit T_3 ergab sich zum einen eine um bis zu 32% verminderte Aufnahme des Kreatins in die Zelle, zum anderen eine vermehrte Abgabe aus dem Muskel mit konsekutiver Kreatinurie und Hyperkreatinaemie. Eine Kreatinexkretion auf Grund einer gesteigerten

de novo-Synthese konnte mit diesen Versuchen ausgeschlossen werden. Es war auch kein Effekt auf die Kreatininexkretion und die Ausscheidung von Stickstoff, Kalium und Natrium zu verzeichnen.

Ad c)

Die letzte Möglichkeit der Einflußnahme liegt in der Kreatinrückresorption in den Nierentubuli. Kreatin verbleibt im Muskel nach Untersuchungen von FITCH und SHIELDS (44) mit einer Halbwertszeit von 30 bis 35 Tagen, wird dann in einer nichtenzymatischen Reaktion in Kreatinin umgewandelt und über die Niere ausgeschieden. Kreatin erscheint normalerweise nicht oder nur in geringen Mengen von etwa 100 mg/Tag im Urin (45, 98). FITCH et al (32) wiederum definierten die Kreatinurie als ein molares Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin im Urin, das größer als 0,1 ist. Der Normalwert für das Plasmakreatin liegt bei 0,3 bis 0,4 mg%. Signifikante Kreatinurien und Kreatinaemien treten auf bei Erkrankungen wie Neoplasien, Muskeldystrophien, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, Hyperthyreoidismus, Querschnittslähmung, Röntgenbestrahlung usw. Diese Tatsachen können hier jedoch nur als Phänomen erwähnt werden, da der Resorptionsmechanismus für Kreatin in der Niere unklar ist und bislang kein Wert für die maximale tubuläre Rückresorption für Kreatin angegeben werden konnte. Bei SIMS und SELDIN (98) wird lediglich eine Reduktion der maximalen tubulären Rückresorption, verursacht durch Thyroxin und Corticosteronacetat beschrieben. Desweiteren konkurrieren offenbar Substanzen wie Glycin, Alanin und Glutaminsäure mit Kreatin um ein gemeinsames tubuläres Transportsystem.

4.1.3. Funktion von Kreatin und Kreatinphosphat

Kreatinphosphat dient als dynamisches Reservoir für hochener-

getisches Phosphat im Cytosol von Muskel- und Nervenzellen. Die Reaktion läuft folgendermaßen ab:



und wird durch die Kreatinkinaseaktivität geregelt. Der Reaktionsablauf erfolgt in Ruhe- und Erholungsphasen vermehrt nach links, das heißt, im Ruhezustand sind 60% Kreatinphosphat und 40% Kreatin vorhanden. Bei Muskellarbeit liegt das Reaktionsgleichgewicht auf der Seite von ATP. Gewebe und Organe, die den schnellsten und drastischsten Veränderungen im Energiehaushalt unterliegen, haben die höchsten Konzentrationen von Kreatinkinase und Kreatinphosphat (8). Weiterhin erfüllt die oben genannte Reaktion eine gewisse Pufferfunktion. Es wurde bereits hinreichend dokumentiert, daß eine ischämische Laktatanhäufung im Muskel und eine daraus resultierende pH-Erniedrigung mit einer Verschiebung der Reaktion nach rechts korreliert (12, 90).

Einen interessanten Beitrag zur Funktion des Kreatins lieferten LASKOWSKI et al (66). Durch Versuche mit dem Kreatinantagonisten beta-Guanidinobuttersäure (beta-GBA) stellten sie fest, daß Kreatin und Kreatinphosphat für die normale Muskelentwicklung und Muskelfunktion wichtig sind. Bei einer Verringerung von Phosphokreatin im Muskel, hervorgerufen durch beta-GBA, welches selbst durch die Phosphokinase phosphoryliert wird, kommt es zu ultrastrukturellen Veränderungen der Muskelzellen, die elektronenmikroskopisch nachweisbar sind und zu Funktionseinbußen führen. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen STENGEL-RUTKOWSKI und BARTHELMAI aus dem Jahre 1973 (99). Diese Autoren haben in der Muskulatur von Kindern mit progressiver Muskeldystrophie von Typ Duchenne um 50, 30 und 20% gegenüber der Norm verminderte ATP-, ADP- und Kreatinphosphatwerte gefunden.

4.2. Die renale Kreatinin- und Kreatinexkretion

Die Herkunft von Kreatinin mit Kreatinphosphat als einzigem Prekursor ist bereits ausführlich beschrieben worden (siehe auch Abb. 37). Interessant sind jedoch die Ausscheidungsmodalitäten für Kreatinin. Nach Untersuchungen von CRIM et al (27) und FITCH et al (45) ist die Höhe der Kreatinexkretion streng am Kreatinpool orientiert und beträgt konstant 1,7% des Gesamtkreatins. Auch BLEILER und SCHEDL (16) beschrieben 1962, daß ein durch eine kreatin- und kreatininfreie Diät reduzierter Kreatinpool eine verminderte Kreatinexkretion um bis zu 30% zur Folge hatte. Sehr frühen Untersuchungen von FOLIN (47) und SHAFFER (94) zufolge soll die Kreatinexkretion bei gleichbleibender Ernährung so konstant sein, daß man sogar die Vollständigkeit von 24 Stunden-Sammelurinen über die Kreatinexkretion kontrollieren kann. Zahlreiche Wissenschaftler korrigierten jedoch diese Aussage (20, 40, 82) und erklärten, daß bei der Kreatininausscheidung wohl eine gewisse Konstanz vorliegt, diese aber bei einigen Individuen wiederum nicht nachweisbar ist. Ein genereller Rückschluß auf das 24 Stunden-Harnvolumen ist also genausowenig erlaubt, wie die Kreatinexkretion als physiologische Referenzgröße zur Berechnung der Ausscheidung anderer Substanzen heranzuziehen.

Eine gesetzmäßige Veränderung der Kreatinexkretion durch Alterungsprozesse kann als bewiesen angesehen werden. So beschrieben unter anderem SIERBAEK-NIELSEN et al (97) 1971 die Kreatinexkretion und Kreatininclearance als altersabhängig und erstellten ein Nomogramm zur Berechnung dieser Werte, in welchem Alter, Geschlecht und Gewicht Berücksichtigung fanden. Der Grund für diese fast lineare Abnahme der Kreatinexkretion zwischen der 3. und 9. Lebensdekade auf fast 50% des Ausgangswerts ist nicht bekannt, jedoch dürfte

das Abnehmen der Muskelmasse im Alter die entscheidende Rolle spielen. Auch COCKCROFT und GAULT (24) und TURNER und COHN (104) berücksichtigten in ihren Sollwertformeln für die Kreatininclearance bzw. die Kreatininexkretion Alter und Gewicht (letztere benützten wir in dieser Arbeit für die Festlegung unserer Sollwerte).

Weiterhin sind seit den frühen vierziger Jahren viele glaubwürdige Daten produziert worden, die die Kreatininexkretion in Verbindung setzen mit der Menge an aktivem Protoplasma, Muskelfeuchtgewicht, Muskelzellmasse, fettfreier Masse usw. So fanden CHATTAWAY et al (20) z.B. eine gute Korrelation zwischen dem Gesamtkörperkalium und der Kreatininexkretion und FORBES und BRUINING (48) ermittelten, daß eine Ausscheidung von 1 g Kreatinin einer fettfreien Körpermasse von 27,6 kg gegenübersteht. Eine Untersuchung von MURRAY et al (77) an normalen und dystrophischen Mäusen ergab schließlich, daß die Kreatininexkretion eng mit der myofibrillären Proteinfraction korreliert.

4.3. Das Phänomen der Katabolie

4.3.1. Allgemeine Symptomatik

Unter Katabolie versteht man im weitesten Sinne den Untergang von körpereigenem Eiweiß als typische Stoffwechselreaktion im Gefolge der verschiedenen Grundkrankheiten, wie z.B. Knochenbrüche, Weichteilverletzungen, Verbrennungen, Infektionen, operative Eingriffe usw. Die ersten systematischen Untersuchungen dieses Phänomens wurden ab etwa 1930 von CUTHBERTSON durchgeführt (28, 29, 30), der zeigen konnte, daß im Gefolge von Frakturen der langen Röhrenknochen, von Verletzungen also, die uns angesichts der heutigen Trau-

mapatienten auf Intensivpflegestationen eher als banal erscheinen mögen, große Mengen von Stickstoff (N), Schwefel und Phosphor (P) im Urin ausgeschieden wurden. Dabei fand sich das Maximum der renalen N-Exkretion am 4. bis 6. Tag nach dem Unfall, und die N-Bilanzen waren in aller Regel negativ, d.h., die Patienten schieden mehr N im Urin aus, als sie mit der Nahrung zugeführt bekamen. Der N wurde im wesentlichen als Harnstoff eliminiert, und das Verhältnis von Schwefel zu N bzw. P zu N im Urin deutete darauf hin, daß der überschüssig ausgeschiedene N im Wesentlichen dem Eiweiß quergestreifter Skelettmuskulatur entstammte. In den folgenden Jahren zeigte CUTHBERTSON (29) weiterhin, daß im Rahmen dieser posttraumatischen Katabolie auch negative Kalium-(K-)Bilanzen und eine vermehrte Ausscheidung von Kreatin im Urin regelmäßig auftraten, während die renale Kreatininexkretion kaum beeinflußt wurde. 1942 unterteilte er die posttraumatische Phase in einen relativ frühen und kurzdauernden Abschnitt, der durch Schock und lokale Vasokonstriktion gekennzeichnet ist ("ebb-phase"), und eine anschließende Phase mit Hypermetabolismus, Temperaturerhöhung und Tachykardie ("flow-phase" oder "post-shock catabolic response"), die je nach der Schwere des Traumas mehrere Wochen andauern kann (30). In dieser hypermetabolen Phase finden sich, auch bei Ruhe und Immobilisation, eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs um 20 bis 50%, eine Tendenz zur Retention von Wasser und Natrium und, im Gefolge der negativen N-Bilanzen, Gewichtsverluste in der Größenordnung von 400 bis 800 g/Tag. Weiterhin konnte CUTHBERTSON nachweisen, daß die N-Bilanzen umso stärker negativ ausfielen, je ausgeprägter die primäre Verletzung war, und daß auf dem Höhepunkt der Katabolie auch durch eine ungewöhnlich energie- und N-reiche Ernährung die negativen N-Bilanzen nicht verhindert werden konnten (29). Dabei fanden sich die größten N-Verluste bei Patienten und Versuchstieren, die auch vor dem Unfall pro-

teinreich ernährt worden waren, wohingegen ein relativer Eiweißmangel vor dem Trauma offenbar mit einer weniger ausgeprägten posttraumatischen Katabolie einherging. Weiterhin fand sich typischerweise in der posttraumatischen Phase eine zunehmende Dysproteinaemie mit Abnahme der Albuminfraktion und Zunahme insbesondere der alpha- und gamma-Globulin-Fraktion und der "Akutphasen-Proteine". In den 50 Jahren zwischen 1930 und 1980 wurden diese fundamentalen Ergebnisse von CUTHBERTSON und Mitarbeitern (31, 33, 34) und durch mehrere andere Arbeitsgruppen bestätigt und ergänzt (21, 61, 72, 111, 112). Dabei zeigte sich, daß in aller Regel die typischen elektiven operativen Eingriffe einen weit weniger starken Stimulus für die Katabolie darstellen, septische Krankheitsbilder und insbesondere auch Verbrennungen dagegen deutlich stärkere Effekte als die primär von CUTHBERTSON untersuchten "Standardtraumen" hatten. Eine systematische Charakterisierung der typischen Kataboliereaktion in quantitativer und qualitativer Hinsicht war im Allgemeinen dadurch ganz wesentlich erschwert, daß nicht nur die Art der primären Aggression (Trauma, Infektion, Sepsis, Verbrennung, operativer Eingriff, Myokardinfarkt u.a.), sondern auch die Rahmenbedingungen, wie Ernährung, Medikation und der Zeitpunkt nach dem auslösenden Ereignis nicht ausreichend standardisiert wurden.

4.3.2. Veränderungen des Intermediärstoffwechsels bei Katabolie

Eine detaillierte Darstellung der Veränderungen im "Post-aggressionsstoffwechsel" würde ohne Zweifel den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, einige wenige typische Veränderungen sollen jedoch kurz angerissen werden. Der Kohlenhydratstoffwechsel ist typischerweise im Sinne des sog.

"Traumadiabetes" durch Hyperglykämie, Glukosurie, erhöhte Glukoseflüsse zu den peripheren Geweben und eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet, die als Wirkung erhöhter Katecholaminspiegel aufgefaßt wird (37). Der Fettstoffwechsel ist durch vermehrte Lipolyse mit Erhöhung der freien Fettsäuren und der Triglyceride im Blut gekennzeichnet. Schließlich bedeutet Katabolie im engeren Sinne eine vermehrte Oxydation von Aminosäuren mit Ausscheidung ihres N-Anteils als Harnstoff.

Es ist sinnvoll, den Eiweißstoffwechsel als dynamischen Prozeß von Proteinsynthese und Proteinabbau aufzufassen. Der tägliche Durchsatz ("turnover") von Protein liegt beim gesunden Erwachsenen immerhin in der Größenordnung von 240 g, entsprechend etwa 40 g N (59, 75). Dabei halten sich im steady state natürlich Synthese und Abbau der Proteine die Waage, die N-Exkretion entspricht der Zufuhr mit der Nahrung, und die äußere Bilanz ist Null. Es konnte gezeigt werden, daß gesunde Erwachsene unter Nulldiät nach einer kurzen Adaptationsphase die renale N-Exkretion auf extrem niedrige Werte (unter 1 g/24 Stunden) absenken und damit bei ausreichenden Fettreserven ihren Proteinbestand über lange Zeit konservieren können (85). Das Zusammenspiel von Eiweißsynthese und Eiweißabbau wurde in Abb. 38 grob skizziert (nach 59). Bei einem "Protein turnover" von 240 g/Tag ist die N-Bilanz Null, wenn Abbau und Synthese sich die Waage halten. Eine negative N-Bilanz, z.B. bei katabolen Zuständen, ist demnach denkbar, wenn die Proteinbiosynthese reduziert, der Abbau aber unverändert fortgesetzt wird, und ebenso, wenn bei unveränderter oder gar erhöhter Biosynthese der Proteinabbau deutlich gesteigert wird. Abb. 38 zeigt grob schematisiert die Vorstellungen, die heute zur Frage des Zusammenspiels von Proteinabbau und Proteinsynthese bei schwerer Katabolie bestehen. Danach kommt es nach dem auslösenden Ereignis nur kurzfristig zu einer Abnahme der Biosynthese, die bereits am 2. oder 3. Tag auf übernormale Werte ansteigt.

Gleichzeitig wird aber der Proteinabbau relativ stärker gesteigert, so daß netto eine negative Proteinbilanz resultieren muß, die der schraffierten Fläche in Abb. 38 entspricht. Wir werden unten noch ausführlich darlegen, daß, in Abweichung von diesem Denkschema, die von uns untersuchten Patienten nach schwerstem Trauma nicht nur einen deutlich ausgeprägteren Proteinverlust, sondern auch ein deutlich "nach hinten verschobenes" punctum maximum des maximalen Proteinabbaus gezeigt hatten. Generell führt die vermehrte Proteolyse zur erhöhten Freisetzung von Aminosäuren, die zum großen Teil zur Glukoneogenese verwendet werden, womit vermehrt Energie bereitgestellt werden kann.

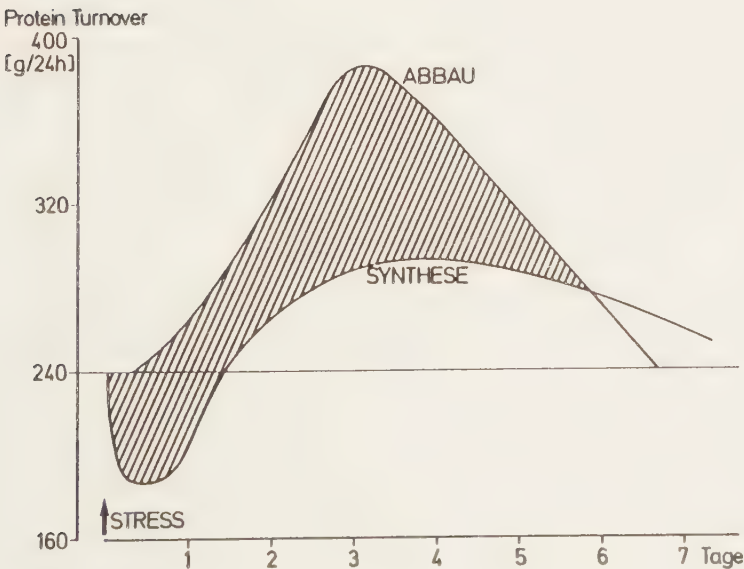


Abb. 38: Denkschema zum Zusammenspiel von Proteinsynthese und Proteinabbau nach einem typischen Streß

WEDGE et al (108) fanden erhöhte Plasmakonzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren nach Trauma, wobei eine Abhängigkeit von der Konzentration der Ketonkörper im Plasma erkennbar war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch OPPENHEIM et al (79). CLOWES et al (21) fanden bei Patienten mit Sepsis und Trauma deutlich erhöhte arterio-vena-femoralis-Differenzen für die meisten Aminosäuren, d.h., die genannten Krankheitsbilder führten zum vermehrten Ausstrom von Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur des Beins. Die Frage, ob diese vermehrte Proteolyse im Postaggressionsstoffwechsel dem erkrankten Organismus schließlich zum Schaden oder Nutzen gereicht, wird noch unterschiedlich beurteilt. Auf der einen Seite kann der Untergang von Skelettmuskulatur und anderen Körperproteinen langfristig nicht wünschenswert sein, führt er doch schließlich zur Depletion und Kachexie. Auf der anderen Seite ist nicht auszuschließen, daß bestimmte Aminosäuren aus untergegangenem Gewebe zur raschen Synthese von lebenswichtigen Proteinen, z.B. im Rahmen der immunologischen Abwehr und der Wundheilung von größter Bedeutung sind (9, 10, 21, 22, 23, 84).

4.3.3. Die Ursachen der Eiweißkatabolie

Die Mechanismen, die letztendlich zu vermehrter Proteolyse bei Trauma und Sepsis führen, sind noch keineswegs aufgeklärt. Während CUTHBERTSON (28, 29, 30) in seinen frühen Arbeiten die Bedeutung der Immobilisation, der Umgebungstemperatur, der Mangelernährung und des Untergangs von traumatisiertem Gewebe diskutierte, stehen heute hormonale Mechanismen ganz im Mittelpunkt des Interesses. Die Befunde zur Veränderung des endokrinen Systems nach schwerer Aggression sind inzwischen kaum noch zu übersehen und sollen hier nur kurz abgehandelt werden. Offenbar führen die verschiedensten Afferenzen wie Schmerz,

Angst, Hypovolaemie, Gewebsuntergang, Fieber und Infektion, um nur einige zu nennen, über eine Aktivierung des limbischen Systems dann im Hypothalamus zur vermehrten oder auch verminderten Ausschüttung von Releasing-Faktoren der verschiedensten endokrinen Drüsen (41, 76). Damit wird offenbar das Zusammenspiel primär anabol bzw. katabol wirksamer Hormone nachhaltig verändert (70, 111). Unter den Hormonen, die eher im Sinne der Katabolie wirksam sind, haben die Katecholamine, das Glukagon und die Corticosteroide breites Interesse gefunden.

Zum Teil massiv erhöhte Spiegel von Noradrenalin und Adrenalin wurden nach Verbrennungen unter anderem von WILMORE et al (111, 112) und von BECKER et al (6) beschrieben. Hohe Katecholaminspiegel bis zum 8. Tag nach schweren Unfällen fanden JÄÄTELLÄ et al (58), während HAIDER et al (53) und HÖRTNAGL et al (56) darauf hinwiesen, daß nach schwerem SHT hohe Spiegel von Noradrenalin über mehrere Wochen gefunden werden, die weitere massive Anstiege zeigen, wenn das Zustandsbild des Patienten einen ungünstigen Verlauf in Richtung apallisches Syndrom nimmt. Das Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas, das u.a. im Sinne einer vermehrten hepatischen Glycogenolyse, Glukoneogenese, Ureagenese und Ketogenese wirksam ist, wurde ebenfalls nach Verbrennungen erhöht gefunden (70, 96). Weiterhin ist immer wieder gezeigt worden, daß der Gegenspieler des Glukagons, nämlich das Insulin, das im Sinne einer vermehrten Glukose- und Aminosäureaufnahme in die Zelle und einer vermehrten Triglyceridsynthese wirksam ist, im Postaggressionsstoffwechsel zwar häufig absolut vermehrt ist, aber in Anbetracht der Hyperglykämie und der Hyperglukagonämie relativ eine zu niedrige Aktivität zeigt. So fanden SHUCK et al (96) bei Patienten nach schweren Verbrennungen ein molares Verhältnis von Insulin zu Glukagon von 1, während dieses nach Abheilung der Verbrennungen bei etwa 7 lag. Die stärkste Wirkung im Sinne der Eiweißkatabolie wird allgemein dem Cortisol zugesprochen, das ebenfalls nach jeder

Aggression rasche Zunahmen seiner Aktivität zeigt (1, 70, 76, 91). TOMAS und MUNRO (102) injizierten bei Ratten steigende Dosen von Cortisol und konnten zeigen, daß nach Gabe von 5 bzw. 10 mg/100 g Körpergewicht Plasmacortisolspiegel erreicht wurden, wie sie bei diesen Tieren auch unter schwerem Streß gefunden werden. Dabei zeigten sich deutliche Symptome der Proteinkatabolie mit Untergang von Skelettmuskulatur, was speziell durch die vermehrte renale Ausscheidung von 3-Methylhistidin nachgewiesen wurde (siehe unten).

In den letzten Jahren hat neben den bereits genannten Hormonen die Rolle von Veränderungen der Schilddrüsen- und Sexualhormone im Postaggressionsstoffwechsel vermehrtes Interesse gefunden. Obwohl man prima vista den Schilddrüsenhormonen (T_3 und T_4) eher katabole Effekte zuschreiben würde, scheinen diese typischerweise im Postaggressionsstoffwechsel deutlich vermindert zu sein. So fanden BECKER et al (7) erniedrigte Spiegel von T_3 nach Verbrennungen und FLEISCHER et al (46) beschrieben als typisches Phänomen nach schwerem SHT einen suprahypophysären (= hypothalamischen) Hypothyreoidismus. Dabei waren über eine dreiwöchige Beobachtungszeit die Spiegel von TSH, sowie von T_3 und T_4 deutlich unter den Normalwert abgesenkt, waren aber nach TRH-Gabe normal stimulierbar. Wir möchten an dieser Stelle anmerken, daß auch wir bei dem von uns beschriebenen Patienten J.H. (siehe Tab. 2a und Abb. 26 und 27) mit schwerstem SHT und Entwicklung eines apallischen Syndroms deutlich erniedrigte Spiegel von T_3 und T_4 und eine normale Stimulierbarkeit durch TRH beobachtet haben. In der genannten Studie von FLEISCHER et al (46) wurde auch über einen hypothalamischen Hypogonadismus mit erniedrigten Spiegeln von LH, FSH und Testosteron nach schwerem SHT in Abhängigkeit von der Schwere des Komas berichtet. Auch wir haben bei den von uns beobachteten Patienten mehrfach erniedrigte Testosteronspiegel gesehen. Bei der geschil-

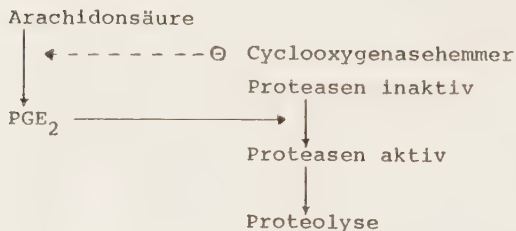
derten Sachlage war es naheliegend, den therapeutischen Effekt von Anabolika auf die Eiweißkatabolie zu untersuchen. Die Ergebnisse waren allerdings enttäuschend. LEWIS et al (67) fanden zumindest bei Patienten mit chronischer Protein-depletion nach Gabe eines Anabolikums keinen günstigeren Effekt auf den Eiweißstoffwechsel gegenüber einer Placebo-gruppe.

Insgesamt muß man feststellen, daß auf der Basis der bisher mitgeteilten Ergebnisse trotz der Vielfalt der Befunde die Frage hormonaler Veränderungen im Postaggressionsstoffwechsel und deren mögliche Effekte auf die Eiweißkatabolie immer noch unklar bleibt. Man gewinnt den Eindruck, daß keines der genannten Hormone entscheidende Effekte auf alle Störungen des Intermediärstoffwechsels ausübt, und daß es sich bei vielen hormonalen Veränderungen eher um nachgeschaltete Phänomene als um primäre Auslösemechanismen handelt. Hier haben in den letzten Jahren neue Untersuchungen über die Wirkung der Prostaglandine mehr Klarheit gebracht.

4.3.4. Neueste Ergebnisse zur Frage der Eiweißkatabolie

1982 demonstrierten RODEMAN und GOLDBERG (86) als völlig neuen Befund, daß im Rattenmuskel (einschließlich Zwerchfell und Myokard) in vitro die Inkubation mit Arachidonsäure, die bekanntlich der Vorläufer der verschiedensten Prostaglandine ist, zu vermehrter Proteolyse bei unveränderter Proteinsynthese führt. Diese vermehrte Proteolyse unter Arachidonsäure konnte durch die Zugabe der Cyclooxygenasehemmer Aspirin, Indomethacin und Meclofenamat unterbunden werden, die die Umwandlung von Arachidonsäure in die verschiedensten Prostaglandine (PG) hemmen. Somit war schon sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Proteolyse in quergestreifter Muskulatur als Prostaglandineffekt aufgefaßt werden kann. Weiterhin

konnten die genannten Autoren als neuen Befund demonstrieren, daß in der Tat die Inkubation mit Arachidonsäure zur Bildung von PGE_2 und PGF_2 alpha in quergestreifter Muskulatur führte. Diese bewirken dann offenbar die Aktivierung von Proteasen vom Kathepsintyp, die ihrerseits zur Proteolyse führen:



Ebenso im Jahre 1982 kamen POWANDA und BEISEL (84) auf Grund theoretischer Überlegungen zu dem Ergebnis, daß das Leukozytenpyrogen (LP), das von aktivierten menschlichen Makrophagen gebildet wird und offenbar mit dem "endogenen Pyrogen" (EP), dem "leukocyte endogenous mediator" (LEM) und dem "lymphocyte activating factor" (LAF) weitgehend identisch oder nahe verwandt ist und heute auch "Interleukin-1" genannt wird, neben seinen Effekten auf den Hypothalamus (Erzeugung von Fieber), das Knochenmark (Neutrophilie, Granulopoese), die Leber (Synthese von Akutphasenproteinen u.a.) und das Immunsystem wohl auch die Proteolyse in der Skelettmuskulatur entscheidend beeinflussen sollte.

In der Tat erschienen daraufhin schon im Märzheft 1983 des "New England Journal of Medicine" zwei Arbeiten, die diesen Sachverhalt nachhaltig bestätigten. BARACOS et al (4) zeigten, daß die Inkubation von Rattenmuskulatur mit dem menschlichen Leukozytenpyrogen (LP) einerseits zur vermehrten Proteolyse und andererseits zur dramatischen Steigerung von PGE_2 führte, und daß beide Effekte durch den Zusatz von Indomethacin unterbunden werden konnten. CLOWES et al (23) zeigten gleich-

zeitig, daß die Inkubation von Rattenmuskel mit Plasma von Patienten mit Trauma und Sepsis zu weit stärkerem Proteinabbau führte, als wenn Plasma von postoperativen Patienten verwendet wurde. Sie charakterisierten das wirksame Agens im Serum der Patienten als ein relativ kleines Glykopeptid mit einer Kette von 33 Aminosäuren und einem vermutlichen Molekulargewicht von 4300 Dalton, was damit allerdings mit dem LP nicht identisch wäre. Das Maß der Proteolyse im Rattenmuskel in vitro war bei 25 Patienten mit der in vivo-Proteolyse gut korreliert, die bei den septischen Patienten anhand von arterio-vena-femoralis-Differenzen für Tyrosin plus Phenylalanin quantifiziert wurde.

Daraus ergäbe sich im Moment stark vergrößert das Denkschema der Abb. 39: Infektion und andere Noxen bewirken über eine Phagozytenaktivierung eine Freisetzung von "Leukozyten-Pyrogen". Dies bewirkt seinerseits eine vermehrte Prostaglandinsynthese im Muskel, die über eine Aktivierung von Proteasen zum vermehrten Eiweißabbau im Muskel führt. Die freigesetzten Aminosäuren werden in der Leber zum Teil zur Synthese von Akutphasenproteinen verwendet (9, 10). Es bleibt abzuwarten, ob dieser Mechanismus auch beim "blandem Trauma" ohne Infektion die entscheidende Rolle spielt und ob es gelingen kann, durch Indomethacin oder ähnliche Substanzen die posttraumatische Eiweißkatabolie günstig zu beeinflussen. Mit neuen Erkenntnissen auf diesem faszinierenden Teilgebiet der klinischen Medizin ist in naher Zukunft zu rechnen.

4.4. Befunde zur renalen Ausscheidung von Kreatin und 3-methyl-Histidin bei Eiweißkatabolie

Nach der Untersuchung von ELLIS et al (42) läßt sich für Männer einer Normalbevölkerung der Körper-N-Bestand in Abhängigkeit von Körpergewicht und Lebensalter überschlägig

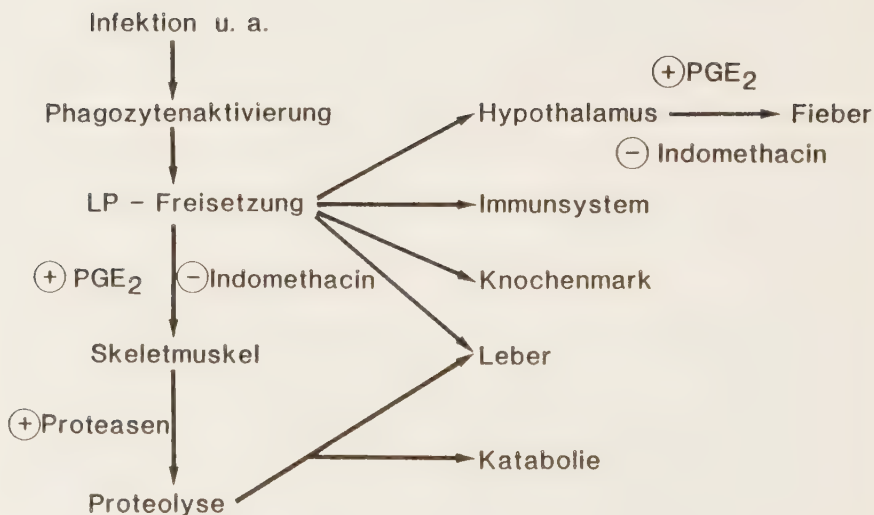


Abb. 39: Denkschema zur Wirkung der Prostaglandine auf die Eiweißkatabolie im Skelettmuskel

nach folgender Formel ermitteln:

$$\text{Gesamtkörper-N (g)} = 7,30 \times \text{Größe (cm)} + 5,41 \times \text{Gewicht (kg)} - 7,11 \times \text{Alter (Jahre)} + 423,3.$$

Unter Zugrundelegung der Mediane für Körpergröße, Gewicht und Alter aus Tab. 1 des von uns untersuchten Kollektivs von 19 Pa-

tienten, unter denen sich nur eine einzige Frau befand, ergäbe sich somit ein Sollwert für den Gesamtkörper-N von etwa 1900 g. Man kann weiterhin davon ausgehen, daß der Gewichtsanteil der Skelettmuskulatur am Gesamtkörpergewicht bei einem 20-jährigen Mann von normaler Statur etwa 45% beträgt und im hohen Alter auf weniger als 30% absinkt. Berücksichtigen wir weiterhin, daß der Median des Lebensalters für unsere Patienten 33 Jahre betrug, so können wir den Anteil der Skelettmuskulatur mit etwa 40% vom Körpergewicht annehmen. Somit ergäbe sich, daß unsere Patienten, die unmittelbar vor dem Unfall alle gesund waren, eine Skelettmuskelmasse von etwa 30 kg, entsprechend 960 g N ($30.000 \times 0,2 : 62,5$) hatten. Daraus läßt sich die altbekannte Tatsache herleiten, daß das gesamte Körperprotein jeweils etwa zur Hälfte aus Muskel- und Nichtmuskelprotein besteht. Auf Grund der bisherigen Diskussionsbemerkungen und der zitierten Literatur kann kaum ein Zweifel daran bestehen, daß ein beträchtlicher Teil des im Rahmen der posttraumatischen Katabolie verlorenen N's (Median der kumulierten N-Bilanz bei unseren Patienten bis zum 21. Tag: - 213,5 g, siehe Abb. 15) aus der Skelettmuskulatur stammte. Schon seit langem besteht Interesse daran, das bei Katabolie untergegangene Gewebe bezüglich Muskel- und Nichtmuskelprotein zu quantifizieren, und die beiden "Marker", mit deren Hilfe dies offenbar recht gut gelingt, sind auf der einen Seite das Kreatin und auf der anderen Seite das 3-methyl-Histidin (3-MH).

CUTHBERTSON erwähnte in einer Studie von 1936, in der er über 19 Patienten mit dem "typischen" Standardtrauma (überwiegend Frakturen der langen Röhrenknochen) berichtete, daß bei einigen bei konstanter oder eher abfallender Kreatininexkretion nennenswerte Mengen an Kreatin renal eliminiert wurden. Aus der Einzeldarstellung eines 43-jährigen Patienten mit Humerusfraktur und multiplen Schürfwunden, der 25 Ta-

ge lang beobachtet werden konnte, geht hervor, daß dieser bei einer ganz ungewöhnlich hohen N-Zufuhr von 33 g/Tag bis etwa zum 10. Tag eine kumuliert negative N-Bilanz aufwies. Die renale Kreatinexkretion lag zwischen dem 4. und 13. Tag bei etwa 1 g/24 Stunden (29).

CUTHBERTSON et al (32) beschrieben weiterhin bei 2 Gruppen von mäßig schwer verletzten Patienten, die bei zwei unterschiedlichen Umgebungstemperaturen untersucht wurden, bei mittleren N-Zufuhren um 12 g/Tag mittlere N-Bilanzen um - 7 g/Tag und eine mittlere Kreatinexkretion um etwa 500 mg pro Tag ohne typischen Verlauf in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. DAVIES und FELL (35) berichteten über zwei Gruppen von Verbrennungspatienten (n = 10 bzw. n = 11) mit 10 bis 33% bzw. 34 bis 77% verbrannter Körperoberfläche. In der Gruppe der schwerer Verbrannten lagen die N-Bilanzen bei etwa - 12 g/Tag mit einem punctum maximum um den 10. Tag, und die Kreatinexkretion stieg bis zum 12. Tag auf im Mittel etwa 1,5 g/Tag. Dagegen zeigte die Gruppe der leichter Verbrannten bei insgesamt günstigerer N-Bilanz geringere Kreatinexkretionen unter 500 mg/Tag an den Tagen 6 bis 16. Die Autoren deuteten an, daß auch die renale Zinkexkretion als quantitatives Maß für den Muskelabbau in Betracht kommt. Sie fanden mittlere Zinkexkretionen um 3 mg/Tag (Normalwert 0,5 mg/Tag) mit einem punctum maximum um den 12. Tag. Wir haben in einer früheren Untersuchung aus unserem Labor (92) bei Patienten nach schwerem Trauma, wie sie auch hier beschrieben wurden, mittlere renale Zinkexkretionen um 4 mg/Tag zwischen dem 10. und 20. Tag gefunden (siehe auch Abb. 40). Normalwerte bei üblicher Mischkost liegen um 0,5 mg/Tag).

SHENKIN (95) berichtete 1979 in anekdotischer Form über einen 14-jährigen Jungen mit 70% verbrannter Körperoberfläche, der am 3. bis 6. Tag etwa 1,5 g Kreatin ausschied. Durch eine

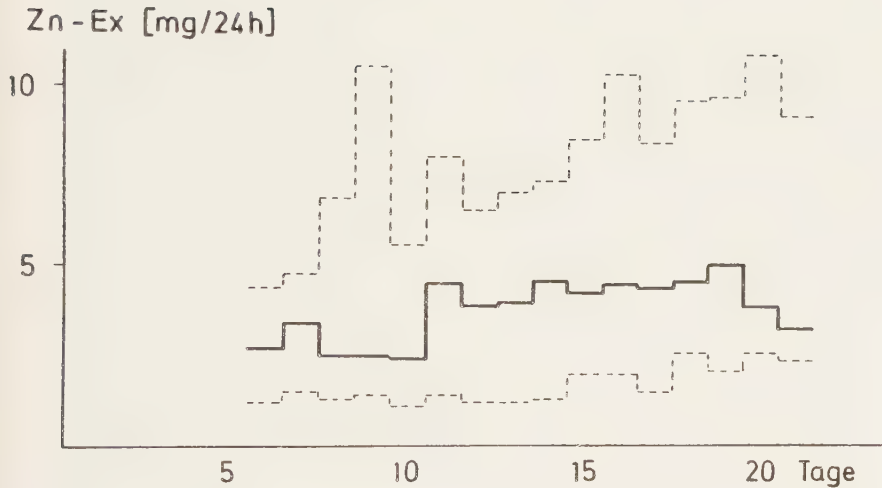


Abb. 40: Renale Zinkexkretion, dargestellt als Median mit zugehörigen Maxima und Minima zwischen dem 6. und 21. Tag bei 10 Patienten nach schwerem Trauma (nach SCHIED, 92)

forcierte Therapie mit Glukose, Insulin und Kalium konnte bei ihm die renale Kreatinexkretion praktisch auf Null reduziert werden. Schließlich berichteten THRELFALL et al (101) über Patienten mit Trauma, das offenbar insgesamt weniger schwer war, als bei den von uns untersuchten Patienten. Während die renale Kreatininexkretion insgesamt stärker als bei

unserem Patientenkollektiv schwankte (siehe dazu auch Abb. 17 und 18 auf Seite 54 bzw. 57), fanden sich, insbesondere bei den Patienten mit schwerem Trauma, renale Kreatinexkretionen von maximal 1,1 g/Tag mit punctum maximum um den 8. Tag. In einer Einzeldarstellung eines 17-jährigen Patienten mit multiplen Frakturen an einem Bein fand sich ein typisches initiales "freies Intervall" der Kreatinexkretion, wie wir es mehrfach beschrieben haben (siehe Abb. 19 bis 28), von 4 Tagen Dauer, und die maximale Kreatinexkretion fand sich am 6. Tag. Interessanterweise fanden diese Autoren auch nach unkomplizierten orthopädischen Operationen mit totalem Hüftersatz postoperativ renale Kreatinexkretionen bis maximal 0,5 g/Tag.

Normalerweise ist an dem Protein-Turnover, wie wir ihn oben beschrieben haben, das Muskelprotein zu etwa 25% beteiligt, d.h., pro Tag wird etwa 10 g Muskelaminosäure-N freigesetzt und zum großen Teil natürlich reutilisiert. Will man näheren Einblick in den Proteinumbau in der Skelettmuskulatur gewinnen, so könnte die Quantifizierung einer Substanz im Urin von Nutzen sein, die folgende Bedingungen erfüllt:

- a) Chemische Modifizierung nach Einbau in das Muskelprotein,
- b) konstante und bekannte Konzentrationen im myofibrillären Protein,
- c) kein nennenswertes Vorkommen in anderen Geweben,
- d) Freisetzung beim Abbau von Muskulatur im gleichen Verhältnis wie andere Aminosäuren,
- e) keine Wiederverwendung zur Proteinsynthese,
- f) keine weitere Metabolisierung im Körper,
- g) niedrige Nierenschwelle und
- h) quantitative Ausscheidung im Urin.

Alle diese Bedingungen werden in ausgezeichneter Weise von 3-methyl-Histidin (3-MH) erfüllt. Die Methylierung erfolgt erst nach Einbau des Histidins in das Myofibrillenprotein. 3-MH scheint nur im Actomyosin vorzukommen, wird nicht re-utilisiert und nach peroraler oder parenteraler Zufuhr innerhalb von 3 Tagen im Urin quantitativ wiedergefunden (75). Die Muskulatur enthält etwa $3,6 \mu\text{mol}$ 3-MH/g Protein und die renale Ausscheidung von 3-MH nach mindestens 3-tägiger fleischfreier Ernährung, die natürlich in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht schwankt, liegt zwischen 2 und $4 \mu\text{mol/kg}$ Körpergewicht und Tag. Daraus ergibt sich eine mittlere tägliche Abbaurate von Myofibrillenprotein beim Erwachsenen von $1,10 \pm 0,02\%$ /Tag (102). Erhöhte renale Exkretionen von 3-MH fanden WILLIAMSON et al (110) und GROSS et al (51) nach operativen Eingriffen und nach eher leichten Unfällen. In einer Untersuchung von MILEWSKI et al (71) lag bei Normalpersonen das molare Verhältnis der Ausscheidung von 3-MH zu Kreatinin im Mittel bei 0,015 und zeigte bei 2 Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, die über Wochen ausschließlich parenteral ernährt werden mußten, immer dann deutliche Anstiege bis auf 0,06 bis 0,09, entsprechend einer 4- bis 6-fach gesteigerten Abbaurate von Myofibrillenprotein, wenn bakterielle Infektionen oder eine temporäre Mangelernährung den Krankheitsverlauf bestimmten. In der bereits zitierten Arbeit von THRELFALL et al (101) fand sich bei Normalpersonen nach fleischfreier Ernährung ein molares Verhältnis der renalen Ausscheidung von 3-MH zu Kreatinin von im Mittel 0,0184 und nach mittelschwerem Trauma ergaben sich Werte für dieses Verhältnis um 0,05 ohne typische Veränderungen in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall.

Wollen wir die eben zitierten Befunde kritisch würdigen, so können wir feststellen, daß bisher noch erstaunlich wenige Studien sich in mehr oder weniger systematischer Form mit den

Gesetzmäßigkeiten, den Quantitäten und dem zeitlichen Verlauf der renalen Ausscheidung des "Muskelmarkers" Kreatin befaßt haben. So wurde z.B. auch das initiale "freie Intervall" bisher offenbar noch übersehen. In der Ära der automatischen Aminosäureanalysen scheint das "gute alte Kreatin" in Vergessenheit zu geraten, und die Bestimmung von 3-MH wird zunehmend populärer. Wenn auch diese zwei Muskelmarker möglicherweise nicht ganz gleichsinnige Vorgänge kennzeichnen, so scheinen sie doch vergleichbar, und uns will scheinen, daß Kreatin gegenüber 3-MH eher den Vorzug erhalten sollte, da es einerseits methodisch mit wesentlich weniger Aufwand zu bestimmen ist und andererseits seine Ausscheidung im Urin unter Normalbedingungen quantitativ vernachlässigt werden darf. Das bedeutet, daß eine renale Kreatinexkretion von mehr als nur "Spuren" (50 bis 100 mg/Tag) a priori einen Untergang von Skelettmuskulatur anzeigt. Dagegen müßten für 3-MH "Sollwerte" der renalen Exkretion in Abhängigkeit von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht (bei fleischfreier Kost) erst noch systematisch erarbeitet werden, um auch "pathologische Werte" eindeutig definieren zu können.

4.5. Interpretation der eigenen Befunde

4.5.1. Allgemeines

Wir hatten im methodischen Teil dargelegt, daß die Vorbedingungen, daß ein Patient in die vorliegende Studie überhaupt aufgenommen werden konnte, darin bestanden, daß er etwa drei Wochen oder länger auf der unserem Institut angegliederten Intensivpflegestation beobachtet werden konnte, und daß Bilanzierungen möglich waren, die in aller Regel einen zentralvenösen Katheter und einen Blasenkatheter verlangten. Das bedeutet, daß alle 19 untersuchten Mehrfachtraumatisierten sich bis gegen Ende der Beobachtungszeit in einer lebensbedrohlichen

Situation befanden, was nicht zuletzt auch aus den Beatmungszeiten in Tab. 3 hervorgeht. Der Großteil der Patienten wurde während der ersten 2 bis 3 Wochen nach dem Unfall maschinell beatmet, woraus sich die vitale Bedrohung schon klar ableiten läßt.

In der einschlägigen Literatur sind immer wieder Versuche unternommen worden, insbesondere auch für Mehrfachverletzte, ein Maß für die "Gesamtschädigung" des Organismus durch das Trauma zu finden. Dabei hat der 1974 von BAKER et al (2) angegebene "injury severity score" (ISS), der den "abbreviated injury scale" (AIS) (25) beinhaltet, relativ breite Anwendung gefunden. Dabei wird der Körper in 6 Regionen unterteilt, nämlich Kopf und Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen und Beckeneingeweide, Extremitäten und Beckengürtel und die äußere Körperoberfläche. Weiterhin werden die Verletzungen nach dem AIS in Grad 1 bis 5 unterteilt (1 = geringfügig, 2 = mäßig, 3 = schwer, aber nicht lebensbedrohlich, 4 = schwer, lebensbedrohlich, das Überleben ist aber wahrscheinlich, 5 = kritisch, das Überleben ist unsicher). Zur Bildung des ISS werden in aller Regel die Schweregrade der drei am schwersten betroffenen o.g. Regionen quadriert und dann die Quadrate addiert, d.h., der höchste denkbare ISS wäre $3 \times 5^2 = 75$. Der ISS scheint relativ sichere Prognosen bezüglich der Überlebenschance eines Schwerverletzten zu erlauben. So fanden STONER et al (100), daß der ISS, bei dem die Hälfte der untersuchten Patienten verstorben war, von 40 ± 3 bei jüngeren, auf 20 ± 2 bei Patienten über 65 Jahre fiel. In der bereits zitierten Untersuchung von THRELFALL et al (101) hatte der am schwersten verletzte Patient einen ISS von 43, und in der Untersuchung von OPPENHEIM et al einen solchen von 41 (79).

Der ISS muß sinnvollerweise am Beginn der Untersuchungszeit bestimmt werden, was in der vorliegenden Studie nicht erfolgte. Eine retrospektive Zuweisung eines ISS-Wertes wird zu äußerst zweifelhaften Ergebnissen führen. Immerhin könn-

ten wir beispielsweise bei dem mehrfach zitierten Patienten H.D. mit schwerstem SHT (Grad 5), massivem Thoraxtrauma (Grad 4) und Frakturen von Clavicula, Fibula und dem 4. BWK (Grad 3) einen ISS-Wert von 50 ansetzen. In diese Kategorie würde ein Großteil der von uns untersuchten Patienten fallen. Nach den bereits zitierten Befunden aus der Literatur kann kein Zweifel daran bestehen, daß die metabolischen Veränderungen nach dem Trauma eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Verletzung zeigen, und die Tatsache, daß es sich bei den von uns untersuchten Patienten durchwegs um Schwerstverletzte handelte (siehe Tab. 2a, 2b und 3), muß bei der Interpretation unserer Befunde unbedingt berücksichtigt werden.

Bei dem kataboliebedingten Untergang von körpereigenem Gewebe muß ceteris paribus theoretisch das Körpergewicht fortlaufend abnehmen. Es scheint daher auf den ersten Blick sinnvoll, Veränderungen des Körpergewichts als Maß für die Eiweißkatabolie heranzuziehen. Dies stößt jedoch, nicht nur nach unseren eigenen Erfahrungen, in der klinischen Praxis auf nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Patienten in der Regel erst nach der Schockbehandlung am Unfallort und nach operativen Erstversorgungen auf der Intensivstation eintreffen, wobei nach unserer Beobachtung in der Regel das Körpergewicht durch Sequestration von Wasser und Natrium im sog. "dritten Raum" gegenüber dem Wert unmittelbar vor dem Unfall um etwa 5 kg zugenommen hat. In der Folgezeit werden diese "Sequester" zwar kontinuierlich mobilisiert, was unter anderem an der fortlaufend negativen Natriumbilanz erkennbar ist (18, 92), und dies Phänomen wird von der anlaufenden Eiweißkatabolie überlagert. Darüber hinaus sind exakte Messungen des Körpergewichts bei immobilisierten und dauerbeatmeten Patienten nur mit großem technischen Aufwand zu realisieren, und wir haben daher erst gar nicht den Versuch unternommen, Veränderungen des Körpergewichts bei unseren Patienten systematisch zu verfolgen. So

kamen auch DAVIES und FELL (35) in einer Studie an Verbrennungspatienten zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung des Körperkaliums mit Radioisotopen zu weit besseren Beurteilungen der Eiweißkatabolie führte, als die Beobachtung des Körpergewichts. Wir haben natürlich gesehen, daß unsere Patienten bei Verlassen der Intensivstation zum Teil enorme Verluste an Skelettmuskulatur zeigten.

Die enormen Veränderungen im Eiweißstoffwechsel nach schwerem Trauma und deren bilanzmäßige Erfassung machen eine weitgehend intakte Nierenfunktion notwendig. Aus dem Median für den Plasmakreatininspiegel und die Kreatininclearance (siehe Abb. 8) geht hervor, daß unsere Patienten in der Regel eine ausreichende, häufig sogar eine hervorragende Nierenfunktion zeigten. Die Ausscheidung von Harnstoff, Kreatinin und Kreatin und die Bilanzierung der Elektrolyte war aber auch bei den Patienten mit temporär reduzierter Nierenfunktion erstaunlich gut (siehe unter anderem Patient H.D.), und Patienten, die der Dialyse bedurften, wurden in die Studie nicht aufgenommen.

4.5.2. Ausmaß und zeitlicher Verlauf der negativen N-Bilanz

Wir haben anhand von Abb. 9, 10 und 12 gezeigt, daß das Maximum der renalen Harnstoff- bzw. N-Exkretion mit Mittelwerten um 60 bzw. 30 g/Tag am 8. Tag nach dem Unfall erfolgte und die am stärksten negativen mittleren N-Bilanzen fanden sich mit jeweils -13 bzw. -14 g/Tag (entsprechend Tab. 5 auf S.49) zwischen dem 7. und 13. Tag. Gleichzeitig lagen die niedrigsten N-Bilanzen um -25 bis -30 g/Tag. Ähnlich negative N-Bilanzen wurden in der Literatur vielfach beschrieben. SCHILLER et al (93) fanden bei Schwerstverletzten, allerdings bei N-freier Ernährung, negative N-Bilanzen bis -40 g/Tag. Es sei

darin erinnert, daß auch schon in den frühen Arbeiten von CUTHBERTSON (28, 29) bei vergleichsweise weniger schwer Traumatisierten negative N-Bilanzen um -10 bis -15 g/Tag keine Seltenheit waren, allerdings wurde das Maximum der Eiweißkatabolie häufig früher, nämlich zwischen dem 4. und 6. Tag gefunden. Es ist demnach nicht auszuschließen, daß in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas nicht nur das Ausmaß der Eiweißkatabolie, sondern auch das punctum maximum sozusagen "nach hinten verschoben" wird. Aus Abb. 15 geht hervor, daß der Median der kumulierten N-Bilanz für das Gesamtkollektiv bis einschließlich 21. Tag -213,5 g betrug, was einem mittleren Verlust von eiweißreichem Körpergewebe in der Größenordnung von 6,7 kg entsprechen würde. Einen enorm hohen N-Verlust von kumuliert 464,4 g über 37 Tage beobachteten wir bei dem Patienten J.H. mit schwerstem SHT und apallischem Syndrom, dessen Verlauf auch in Abb. 25 und 26 dargestellt ist. Diese Zahl würde einem Untergang von 14,5 kg Körpergewebe entsprechen. Es sei an dieser Stelle schon erwähnt, daß der Patient J.H. mit insgesamt 53 g auch die höchste kumulierte renale Kreatinexkretion erreichte (siehe auch Tab. 7).

4.5.3. Kalium- und Phosphatbilanz und das Phänomen der "frühen Kaliumdeposition"

Auf die erheblichen technischen Probleme bei der Erstellung der Phosphat-(P-)Bilanz wurde oben schon ausführlich eingegangen. Nach unserer Erfahrung sind Kalium- (K-) Bilanzen in aller Regel mit größerer Sicherheit zu erfassen. Hier ist am ehesten mit Fehlern zu rechnen, wenn nennenswerte intestinale Verluste, z.B. bei Diarrhoen oder Fisteln, auftreten. Es darf auch nicht unberücksichtigt bleiben, daß systematische Fehler, die über lange Beobachtungszeiten mitgeführt werden, natürlich zu enormen Fehleinschätzungen der kumulierten Bi-

lanz führen müssen (72). Entsprechend Abb. 15 waren sowohl die mittlere P-Bilanz, als auch die K-Bilanz für das Gesamtkollektiv mit -357 bzw. -446 mmol negativ. Trotzdem wird aus der Abbildung ganz deutlich, daß die mittlere K-Bilanz ein von der P- und N-Bilanz abweichendes Verhalten zeigte. Während die mittlere K-Bilanz am ersten Tag nach dem Unfall mit im Mittel 45 mmol negativ war, war sie an den Tagen 2 bis 5 mit 13, 18, 40 bzw. 9 mmol/Tag positiv, wurde am 6. Tag mit im Mittel etwa 40 mmol wieder deutlich negativ und blieb dann bis etwa zum 16. Tag in diesem Bereich. Diese Tendenz zur positiven Bilanzierung von Kalium, die, wie wir dargelegt hatten, in dieser Phase mit einem erhöhten K-Bedarf (kenntlich an erhöhten Zufuhren bei sehr konstanten Plasmaspiegeln) vergesellschaftet war, war schon vor Jahren in einer Studie von SCHIED (92) aus unserem Labor bei einem vergleichbaren Krankengut beobachtet worden. Sie scheint somit relativ typisch für die Veränderung des K-Haushalts in der frühen posttraumatischen Phase zu sein, und erscheint auf den ersten Blick paradox, da bis zum 5. Tag nach dem Unfall die kumulierte N-Bilanz und ebenso die kumulierte P-Bilanz deutlich negative Werte erreicht haben, d.h., an einem gewissen Untergang von zellreichem Körpergewebe in dieser frühen Phase kaum ein Zweifel bestehen kann. Es wäre demnach denkbar, daß für die "frühe Kaliumdeposition" ein Mechanismus verantwortlich ist, der zu dem kataboliebedingten K-Verlust einen gegensinnigen Effekt hat und sogar zu einem erhöhten K-Bedarf führt, ein jedem Kliniker wohl bekanntes Phänomen. Wir möchten annehmen, daß dieser Mechanismus der vermehrten extrarenalen K-Deposition entspricht, die regelmäßig unter der Wirkung erhöhter Adrenalinpiegel im Blut beobachtet wird und unter anderem durch die Untersuchungen von ROSA et al (37) und DE FRONZO et al (36) an gesunden Versuchspersonen experimentell belegt ist. Schon seit den Arbeiten von D'SILVA (38, 39) in den 30-iger Jahren ist bekannt, daß die Infusion von Adrenalin zur Senkung des Plasmakaliumspiegels führt. ROSA et al zeigten, daß

die Zufuhr von 0,5 mmol Kalium/kg Körpergewicht bei gesunden Freiwilligen zur Erhöhung des Plasmakaliumspiegels um maximal $0,6 \pm 0,09$ mmol/l führte, und daß diese Erhöhung des Plasmakaliumspiegels unter exogener Kaliumzufuhr bei gleichzeitiger Zufuhr des beta-Rezeptorenblockers Propranolol stärker ausgeprägt ist, dagegen bei der gleichzeitigen Zufuhr von Adrenalin praktisch nicht in Erscheinung tritt. Dieser Befund wurde anschließend von DE FRONZO et al (36) voll und ganz bestätigt. Letztere Autoren konnten weiterhin zeigen, daß die gleichzeitige Zufuhr von Kalium und Adrenalin nicht etwa zu einer vermehrten renalen Exkretion des zugeführten Kaliums führt, sondern daß praktisch das gesamte infundierte Kalium (in diesem Falle etwa 50 mmol innerhalb von 50 Minuten) im intrazellulären Raum deponiert wurde. Dabei hatten die Autoren im wesentlichen die Skelettmuskulatur und die Leber im Auge und wiesen bereits darauf hin, daß damit bei akutem Gewebsuntergang nach schwerem Trauma oder bei früher streßbedingter Katabolie die gleichzeitige Ausschüttung von Katecholaminen einen Schutz gegen eine bedrohliche Hyperkaliaemie darstellen sollte. Wir möchten somit die von uns entsprechend Abb. 15 beobachtete "frühe Kaliumdeposition" ebenfalls als Effekt einer frühen Erhöhung der Katecholaminspiegel nach dem Trauma interpretieren, auch wenn diese in unseren Untersuchungen nicht bestimmt wurden. Dies Phänomen wurde unseres Wissens bisher in einschlägigen Studien an traumatisierten Patienten nicht beschrieben und bedarf ohne Zweifel weiterer Bestätigung. In unserer Studie scheint nach dem 5. Tag die katecholaminbedingte "frühe Kaliumdeposition", zumindest bei Betrachtung der zentralen Tendenz, keine Rolle mehr gespielt zu haben. Vielmehr dominierte dann offenbar die, wohl kataboliebedingte, dramatische Mobilisation von Kalium aus untergehenden Körperzellen.

Entsprechend Abb. 15 Mitte war der Median der täglichen P-Bilanz zwar über die gesamte Beobachtungszeit negativ, zeigte

allerdings an den Tagen 3 bis 5, also während der Zeit der frühen Kaliumdeposition die geringste Negativität. Unseres Wissens gibt es in der Literatur keine Anhaltspunkte, daß, ähnlich wie für Kalium, auch für Phosphat eine katecholamin-verursachte, extrarenale Phosphatdeposition existieren könnte. Vielmehr war in der Studie von BETZ (11), die das Verhalten des Phosphathaushalts nach schwerem Trauma zum Gegenstand hatte, darauf hingewiesen worden, daß die "relative Retention" von Phosphat am 3. bis 5. Tag mit Veränderungen der renalen Phosphatschwelle im Zusammenhang stehen könnte. Nach dem 5. Tag wurde in unseren Untersuchungen auch die Phosphatbilanz wieder zunehmend negativ, erreichte allerdings ihre niedrigsten Werte erst am 13. bis 16. Tag und damit später als die mittlere Kaliumbilanz.

Wir hatten schon anhand der Beschreibung der Tabelle 10 (Seite 94) auf die Bedeutung des K:N-, P:N- bzw. K:P-Quotienten hingewiesen. Der Verlauf des entsprechenden Quotienten, wie er sich unter Berücksichtigung der Mediane der Tagesbilanzen ergibt, ist in Abb. 41 dargestellt. Es wird deutlich, daß entsprechend der "frühen Kaliumdeposition" der K:N-Quotient ("Idealwert" für den Untergang von zellreichem Gewebe etwa 3,0) in den ersten Tagen deutlich negative Werte erreicht, da hier eine positive Kaliumbilanz mit einer negativen N-Bilanz vergesellschaftet ist. Vom 6. Tag an schwankt der K:N-Quotient dann aber nur noch relativ geringfügig um den Wert von 3. Es ist weiterhin aus Abb. 41 ersichtlich, daß entsprechend der relativ geringen initialen Negativität der Phosphatbilanz auch der P:N-Quotient bis zum 11. Tag unterhalb des Wertes von 2,0 liegt, wie er entsprechend obiger Darstellungen bei reinem Untergang von Körperzellen zu erwarten wäre. Ob dies mit methodischen Problemen bei der Bilanzierung von Phosphat, mit den frühen Veränderungen der Phosphatschwelle (TmPO_4/GFR) oder mit qualitativen Unterschieden im Abbau von Körperprotein im

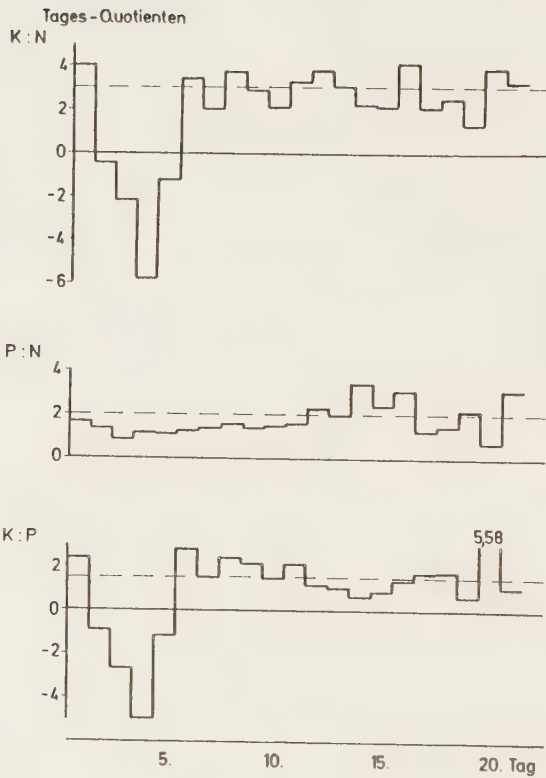


Abb. 41: Zeitlicher Verlauf der K:N-, P:N- und K:P-Quotienten, berechnet aus den Medianen der Tagesbilanzen

Zusammenhang stehen könnte, soll unten nochmals erörtert werden. Immerhin ist bemerkenswert, daß nach dem 11. Tag auch der P:N-Quotient eher im Bereich von 2 liegt, was auch mit dem Befund der Tab. 10 (Seite 94) zur Kreatinphase übereinstimmt. Schließlich zeigt auf Grund der "frühen Kaliumdeposition" auch der K:P-Quotient bis zum 5. Tag negative Werte, da hier positive K-Bilanzen mit negativen P-Bilanzen vergesellschaftet waren. Ab dem 6. Tag schwankt dann der K:P-Quotient nur noch wenig um den "Idealwert" von 1,5, wie er bei dem reinen Abbau von zellhaltigem Körpergewebe erwartet werden muß. Wir kommen also anhand von Abb. 41 zu dem Ergebnis, daß, verglichen mit der überschüssigen Elimination von Stickstoff, die Kaliumbilanz bis einschließlich 5. Tag nach dem Unfall ein gegensinniges Verhalten zeigt ("frühe Kaliumdeposition"), und daß bis einschließlich 11. Tag auch deutlich weniger Phosphat überschüssig ausgeschieden wird.

4.5.4. Renale Ausscheidung von Kreatin

4.5.4.1. Zeitlicher Ablauf und quantitative Aspekte

Aus Abb. 18 geht hervor, daß die renale Kreatininexkretion unserer Patienten zwischen dem 1. und dem 10. Tag nach dem Trauma im Mittelwert nur geringe Schwankungen zeigte und um 2,0 g/Tag lag. Der Median der renalen Kreatininexkretion (Abb. 18 unten) würde besagen, daß bis einschließlich 8. Tag praktisch kein Kreatin im Urin unserer Patienten auftauchte, und daß dann steigende Mengen bis zu einem punctum maximum von im Mittel 1,4 g am 17. Tag ausgeschieden wurden. Auch 3 Wochen nach dem Unfall zeigte der Median der renalen Kreatininexkretion noch keine Tendenz, zur Norm zurückzukehren. Aus Abb. 18 und Tab. 10 auf Seite 94 wird das Problem der Mittelwert-

findung sehr deutlich, d.h., auch bei dem Stichprobenumfang von $n = 19$, wie er in klinischen Untersuchungen durchaus ge-läufig ist, kann der Median den tatsächlichen Verlauf des untersuchten Parameters nicht annähernd wahrheitsgetreu wi-dergeben. Vielmehr zeigen die Maxima der renalen Kreatinex-kretion und die Einzelverläufe, die in den Abb. 19 bis 34 dargestellt sind, fundamentale Unterschiede im Verlauf der Kreatinexkretion bei einzelnen Patienten, die nur anhand von Untergruppen einigermaßen sinnvoll analysiert werden können. So fanden wir bei 12 von 19 Patienten den "Typ A" der Kreatin-exkretion. Bei ihm trat in einem "freien Intervall" von im Mittel 8 Tagen zwar eine deutliche Eiweißkatabolie auf (siehe Tab. 6 auf Seite 86), es wurde aber praktisch kein Kreatin ausgeschieden. Dann erfolgte häufig, praktisch von einem Tag auf den nächsten, eine geradezu "explosionsartige" Aus-scheidung von Kreatin (siehe Abb. 23, 25 und 27) und die Kreatinphase dauerte im Mittel 12,5 Tage. Im Anschluß da-ran konnte bei 8 der 12 Patienten eine eindeutige "Nach-phase" definiert werden, in der auch die Maxima der Krea-tinexkretion nur noch 200 bis 300 mg/Tag betrugen. Im Ge-gensatz dazu war der "Typ B", der allerdings nur bei 2 Pa-tienten beobachtet wurde, dadurch gekennzeichnet, daß be-reits unmittelbar nach dem Trauma nennenswerte Mengen von Kreatin eliminiert wurden (siehe Abb. 29 und 31) und die renale Kreatinexkretion während der gesamten Beobachtungs-zeit von 23 bzw. 27 Tagen deutlich erhöht blieb. Schließ-lich wurden 4 Patienten dem "Typ C" zugerechnet, bei denen bei Beobachtungszeiten zwischen 16 und 21 Tagen keine nen-nenswerten renalen Kreatinexkretionen auftraten (der Median lag bei 70 mg/Tag, siehe Tab. 7 und Abb. 33).

Bei den Patienten mit Kreatinexkretion waren sowohl die 24-Stunden-Exkretionen, als auch die kumuliert ausgeschiedenen Kreatinmengen außerordentlich bemerkenswert. Entsprechend

Tab. 5 und Abb. 18 lagen die Maxima der 24-Stunden-Exkretionen am 6. bis 21. Tag über 2 g/24 h, und der absolute Maximalwert wurde mit 4,1 g/24 h bei dem Patienten J.H. am 9. Tag gemessen. Geht man davon aus, daß der Kreatingehalt 4 g/kg Muskelfeuchtgewicht beträgt, und daß die renale Kreatinexkretion als Maß für die kataboliebedingte "Einschmelzung" von Skelettmuskulatur angesehen werden kann, so hätte dieser Patient an einem Tag etwa 1 kg Skelettmuskulatur verloren, was mit einem N-Verlust von etwa 30 g in Einklang steht. Entsprechend Tab. 7 (Seite 88) betrug bei den Patienten vom Typ A die kumulierte Kreatinexkretion während der Kreatinphase im Mittel 15,7 g, entsprechend etwa 4 kg Muskulatur. Das Maximum der kumulierten Exkretion wurde von dem bereits oben zitierten Patienten J.H. mit 52,9 g zwischen Tag 8 und 37 erreicht, der in dieser Zeit auch eine negative N-Bilanz von 384 g, eine negative P-Bilanz von 140 mmol und eine negative K-Bilanz von 493 mmol aufwies. Die beiden Patienten vom Typ B zeigten mit 48,5 bzw. 42,4 g ebenfalls enorm hohe Werte für die kumulierte Kreatinexkretion (siehe Tab. 7). Bei ihnen verzeichneten wir gleichzeitig negative N-Bilanzen von 384 bzw. 285 g, und negative P-Bilanzen um 500 mmol (Tab. 6 und 8).

4.5.4.2. Woher kommt das ausgeschiedene Kreatin?

Wir hatten dargelegt, daß das P:N-Verhältnis in mehr oder weniger allen Körperzellen, mit Sicherheit aber im Skelettmuskel etwa bei 2,0 liegt, das K:N-Verhältnis beträgt etwa 3,0 und das K:P-Verhältnis etwa 1,5 (siehe auch Tab. 10). Interessanterweise fanden wir nun entsprechend Tab. 10 auf Seite 94 beim Vergleich der negativen Bilanzen von N, P und K bei den Patienten vom Typ A in der "Vorphase" nur ein mittleres P:N-Verhältnis von 1,5 und ein mittleres K:N-Verhältnis

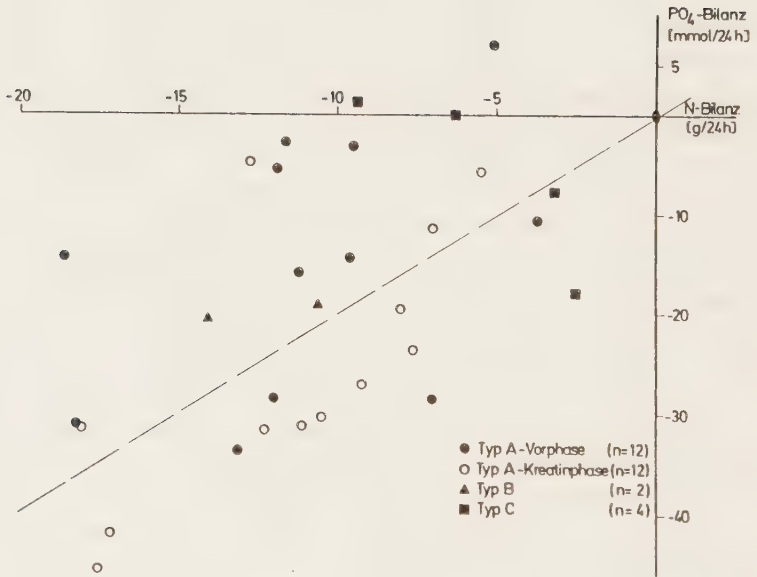


Abb. 42: Die Mediane der P- und N-Bilanzen wurden gegeneinander aufgetragen, unter Kennzeichnung der drei verschiedenen Verlaufsarten mit unterschiedlichen Symbolen. Die gestrichelte Linie stellt den "Idealwert" des P:N-Quotienten mit ca. 2,0 dar.

von 1,13, d.h., von diesen Patienten wurde in der Vorphase deutlich weniger P und K ausgeschieden, als es beim ausschließlichen Untergang von proteinhaltiger Körperzellmasse zu erwarten gewesen wäre. In der "Kreatinphase" (unter Einschluß der

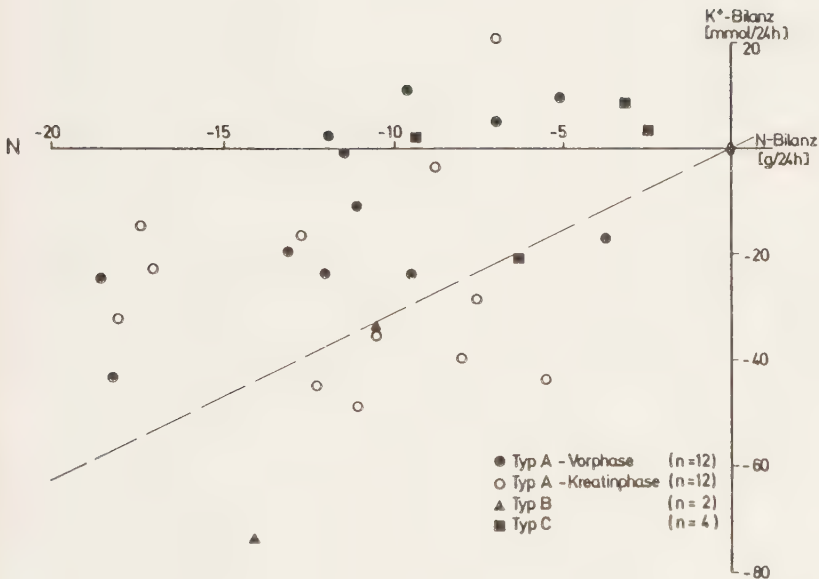


Abb. 43: Die Mediane der K- und N-Bilanzen wurden miteinander verglichen. Phasen und Typen sind unterschiedlich gekennzeichnet. Die gestrichelte Linie läuft durch den "idealen" K:N-Quotienten von ca. 3,0.

beiden Patienten vom Typ B) lag der Mittelwert für das P:N-Verhältnis bei 2,5 und das K:N-Verhältnis bei 3,3. In Abb.42 sind die Mediane der N-Bilanz und der P-Bilanz aller Patien-

ten vom Typ A bis C gegeneinander aufgetragen. Entsprechend wurden in Abb. 43 K-Bilanz und N-Bilanz miteinander verglichen. Die gestrichelten Linien entsprechen den "idealen" P:N- bzw. K:N-Quotienten von 2,0 bzw. 3,0, wie sie beim Untergang von Zellprotein zu erwarten sind. Sowohl bezüglich der P-Bilanz, als auch bezüglich der K-Bilanz wird deutlich, daß die entsprechenden Meßwerte der 12 Patienten vom Typ A während der Kreatinphase, sowie der 2 Patienten vom Typ B relativ dicht und zum Teil sogar unterhalb der Kennlinien für die "idealen" Quotienten lagen. Meßpunkte von Patienten aus der Vorphase und der 4 Patienten vom Typ C (ohne Kreatinausscheidung) lagen bevorzugt oberhalb der Kennlinie für die idealen Quotienten, d.h., die K- und P-Bilanzen waren hier relativ weniger negativ als die entsprechenden N-Bilanzen. Wir hatten anhand von Abb. 15 auf Seite 47 dargelegt, daß bei dem von uns untersuchten Kollektiv von 19 Patienten die Mediane der kumulierten Bilanzen von N, P und K nach 21 Tagen - 213,5 g, - 357,3 mmol bzw. - 446,5 mmol betrugen. Damit bestand auch am Ende der dreiwöchigen Beobachtungszeit im Vergleich zu den "idealen" Quotienten für P:N und K:N von etwa 2,0 bzw. 3,0 noch ein "Defizit" von Phosphat in Höhe von etwa $(2 \times 213,5) - 357 = 70 \text{ mmol}$ und ein "Defizit" von Kalium in Höhe von etwa $(3 \times 213,5) - 447 = 194 \text{ mmol}$. Dieser Sachverhalt soll anhand von Abb. 44 nochmals erläutert werden. Hier sind in Analogie zu Abb. 41 die K:N-, P:N- und K:P-Quotienten dargestellt, wie sie sich für die an jedem Tag aufsummierten (=kumulierten) mittleren Bilanzen der drei Elemente ergaben. Die "Idealwerte" der Quotienten sind als gestrichelte Linien mitgeführt. Es wird deutlich, daß ähnlich wie in Abb. 41, nicht nur der Tageswert, sondern auch der "kumulierte" K:N-Quotient in der frühen Phase nach dem Trauma kurzfristig unter Null absinkt (wir hatten dies oben spekulativ als "frühe Kaliumdeposition" interpretiert). Ab dem

Kumulierte Quotienten

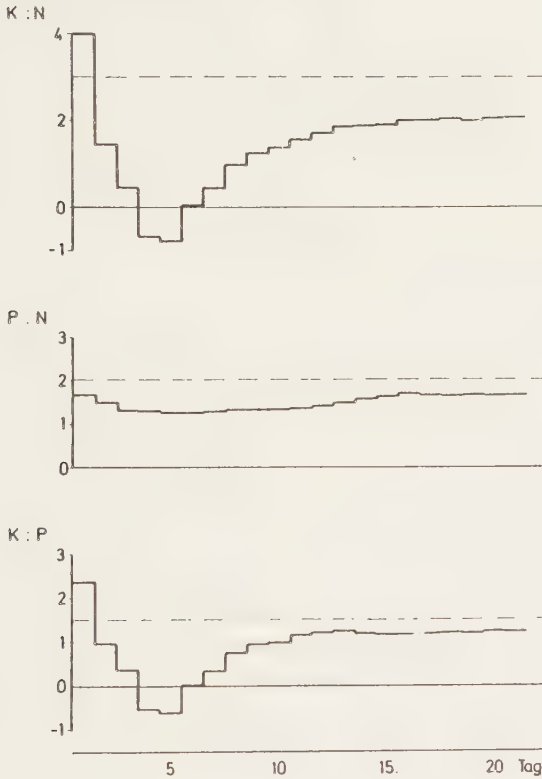


Abb. 44: K:N-, P:N- und K:P-Quotienten, berechnet aus den über die drei Beobachtungswochen kumulierten Bilanzen

6. Tag steigt der K:N-Quotient zwar kontinuierlich an, erreicht gegen Ende der Beobachtungszeit ein Plateau von 2,0 und bleibt damit aber immer noch deutlich unter dem "Idealwert" von 3,0. Dies entspricht dem oben berechneten "Defizit" von etwa 200 mmol Kalium. Die Schwankungen des "kumulierten" P:N-Quotienten sind zwar weit weniger ausgeprägt, als die des K:N-Quotienten. Analog zu Abb. 41 liegt aber auch dieser in der ersten Hälfte der Beobachtungszeit deutlich unter dem "Idealwert" und bildet dann ein Plateau bei etwa 1,7, was wiederum dem oben berechneten "Defizit" an Phosphat von etwa 70 mmol entspricht.

Der Befund, daß auf Grund unserer Untersuchungen am Ende der Beobachtungszeit gegenüber dem Verlust an N ein relatives "Defizit" an P und K bestehen bleibt, ist nicht leicht zu erklären. Methodische Fehler bei der Erstellung der kumulierten Bilanzen als alleinige Erklärung sind nicht sehr wahrscheinlich, da wir in Abb. 41 gezeigt hatten, daß die Tageswerte der mittleren K:N- bzw. P:N-Quotienten nach 6 bzw. 11 Tagen Beobachtungszeit sehr wohl den "Idealwerten" sehr nahe kommen. Eine andere denkbare Erklärung wäre die, daß in der frühen Phase nach dem Trauma nicht nur Zellprotein, sondern auch extrazelluläres Protein wie Kollagen, Keratin, Elastin oder Albumin in größerer Menge "eingeschmolzen" wird, womit zwar Stickstoff in typischer Weise, aber relativ weniger Kalium und Phosphat im Urin erscheinen würde. MOORE (72) erwähnte in seiner großen Übersichtsarbeit von 1980 diesen Mechanismus in der Frühphase der Verbrennungskrankheit. Er nahm an, daß Verbrennungspatienten in der Frühphase das nekrotische Material von Haut- und Unterhautgewebe, das ja relativ zellarm ist, im Intermediärstoffwechsel der Proteine utilisieren, da er häufiger nach wenigen Tagen kumulierte K:N-Quotienten nur knapp über Null beobachtete. Wir

können zwar diesen Befund für Polytraumatisierte insofern bestätigen, als auch wir entsprechend Abb. 44 am 6. Tag einen mittleren kumulierten K:N-Quotienten von etwa Null fanden. Allerdings lag bei uns der mittlere kumulierte P:N-Quotient zu diesem Zeitpunkt immerhin bei etwa 1,3, und MOORE dürfte in seinen Überlegungen die "frühe Kaliumdeposition" außer Acht gelassen haben. Somit bleibt die Erklärung der "Defizite" für K und P gegenüber N, wie sie in Abb. 15 und 44 dargestellt sind, derzeit noch offen. Es wird sich erst noch zeigen müssen, ob unter bestimmten Bedingungen in der Frühphase der Eiweißkatabolie tatsächlich extrazelluläres Protein in nennenswertem Umfang "eingeschmolzen" werden kann. Bei einschlägigen Untersuchungen wird man in jedem Falle auch dem Phänomen der "frühen Kaliumdeposition" Rechnung tragen müssen.

Bei der Beschreibung der Tab. 7 auf Seite 88 hatten wir ausgeführt, daß bei ausschließlichem Untergang von Skelettmuskulatur und einer Freisetzung von Stickstoff und Kreatin, wie beide Stoffe normalerweise im Muskel vorliegen, mit einem N:Kreatin-Verhältnis von etwa 8 gerechnet werden kann. Wir hatten gezeigt, daß bei den 12 Patienten vom Typ A in der Kreatinphase der N:Kreatin-Quotient zwischen 5,2 und 14,0 schwankte und im Mittel 10,0 betrug. Bei den beiden Patienten vom Typ B mit ausschließlicher Kreatinphase betrug der Quotient jeweils 6,7. Aus dieser Beobachtung ließe sich wiederum hypothetisieren, daß bei Einsetzen einer Kreatinphase im posttraumatischen Verlauf der während dieser Zeit verlorene Stickstoff überwiegend oder gar ausschließlich aus Skelettmuskulatur stammt. In diese Richtung kann auch der Befund der Abb. 45 interpretiert werden, in der 205 Meßwerte der Tagesausscheidung von Kreatin zur entsprechenden N-Bilanz der Patienten vom Typ A während der Kreatinphase und der 2 Patienten vom Typ B zueinander in Beziehung gesetzt wurden. Die eindeutige Korrelation zwischen Kreatinexkretion und N-Bilanz

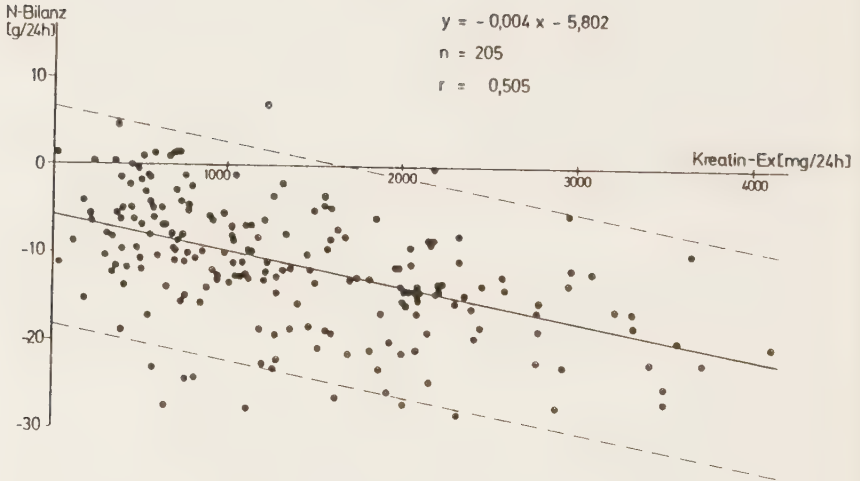


Abb. 45: Vergleich der N-Bilanz mit der Kreatinexkretion aller Patienten aus Gruppe A während der Kreatinphase und der 2 Patienten aus Gruppe B. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade dar, die beiden gestrichelten Linien kennzeichnen den 95%-Vertrauensbereich.

ist ersichtlich. Ähnlich gute Beziehungen fanden sich zwischen K-Bilanz und N-Bilanz, bzw. zwischen P-Bilanz und N-Bilanz (siehe Tab. 11).

y	x	r	Geradengleichung
N : Kreatin	0,505	$y = - 0,004 x - 5,802$	
N : Kalium	0,426	$y = 0,056 x - 9,98$	für
N : P	0,514	$y = 0,154 x - 8,26$	n = 205

N = g/24 h

Kreatin = mg/24 h

K und P = mmol/24 h

Tab. 11: Gleichungen der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten aus den Quotienten N:Kreatin, N:K und N:P (berechnet während der Kreatinphase der Gruppen A und B).

Unter Berücksichtigung der unter 4.1. und 4.2. dargestellten Befunde zu Biosynthese, Funktion und Elimination von Kreatin bzw. Kreatinin, wollen wir nun die Frage untersuchen, welcher Mechanismus zur vermehrten renalen Kreatinausscheidung bei unseren Patienten, wie wir sie soeben beschrieben haben, geführt haben könnte:

a) Freisetzung aus untergegangenen Muskel ohne Konversion von Kreatin zu Kreatinin:

Wir hatten oben beschrieben, daß alle bisher vorliegenden Befunde dafür sprechen, daß die nichtenzymatische Konversion von Kreatin zu Kreatinin von der Größe des Kreatin-pools in der Skelettmuskulatur abhängig ist. Bei Einschmelzung des Zellproteins von quergestreifter Skelettmuskulatur würde demnach kein Grund dafür bestehen, daß diese nichtenzymatische Konversion beschleunigt abläuft, son-

dern das Kreatin würde als solches ausgeschieden. Gleichzeitig sollte die Kreatinbiosynthese stark gedrosselt sein (107). Wir möchten hier schon erwähnen, daß uns im Hinblick auf unsere Daten und unter Würdigung der einschlägigen Literatur dieser Mechanismus der vermehrten renalen Kreatinexkretion als der bei weitem wahrscheinlichste erscheint. Dazu würde auch sehr gut passen, daß während der Kreatinphase die negative N-Bilanz in relativ enger Beziehung zur negativen K- und P-Bilanz und zur ausgeschiedenen Kreatinmenge steht (siehe Abb. 42, 43, 45 und Tab. 11).

b) Vermehrte Kreatinbiosynthese und -exkretion ohne Aufnahme in den Muskel:

Eine vermehrte de-novo-Biosynthese von Kreatin z.B. auf Grund des vermehrten, kataboliebedingten Anfalls von Aminosäuren, scheint nach den Befunden von WALKER (107) über die Hemmung der Amidinotransferase durch erhöhte Kreatinkonzentration in der Leber eher unwahrscheinlich.

c) Auch die Möglichkeit einer zwar normalen Biosynthese aber gleichzeitig verminderten Aufnahme von Kreatin in den Muskel im Sinne etwa einer "Insulinresistenz" (44, 45, 54, 62, 63) scheint uns durch keinerlei experimentelle Daten belegt zu sein.

d) Kreatin könnte den Muskel verlassen, ohne daß dieser strukturell zugrunde gehen müßte:

Daß dies möglich ist, zeigen die zitierten Rattenexperimente von KURAHASHI und KUROSHIMA (64) mit Injektion von T_3 . In diesem Zusammenhang sind die Befunde von BERGSTROM et al (13) interessant, die bei normalen Versuchspersonen einen Gesamtkreatingehalt von 124,4 mmol/kg trockenen Muskels fanden. Bei einer kleinen Gruppe von Intensivpflege-

patienten, die relativ bald nach Schock und Kreislaufstillstand beobachtet wurden, war die Kreatinkonzentration im Muskel praktisch unverändert, während Patienten nach längerem Aufenthalt in der Intensivpflegestation eine signifikante Abnahme um etwa 10% zeigten. 10% vom normalen Kreatinpool entsprächen aber immerhin einer Menge von 12 g Kreatin, ein Wert, der schon relativ dicht am Median für die kumulierte Kreatinexkretion liegt, den wir entsprechend Tab. 7 bei den Patienten der Gruppe A während der Kreatinphase ermittelten. Würde man diesen Mechanismus der "selektiven Ausschleusung" von Kreatin aus der Muskulatur unterstellen, so bliebe allerdings unklar, woher die gleichzeitig eliminierten großen Mengen von K, P und N stammen sollten.

4.5.4.3 Das Phänomen des "freien Intervalls" und mögliche "Triggermechanismen" für die renale Elimination von Kreatin

Wir hatten anhand von Tab. 7 (Seite 88) und der Einzeldarstellungen der Abb. 19, 21, 23 und 27 gezeigt, daß bei unseren Patienten während der Vorphase sehr häufig ein Urin ausgeschieden wurde, der praktisch kreatinfrei war, und daß diese Vorphase trotz bereits beträchtlicher Proteinkatabolie unter Umständen mehr als 10 Tage andauern konnte. Das Phänomen des "freien Intervalls" ist unseres Wissens in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden und würde nach den obigen Darlegungen beinhalten, daß in dieser frühen Kataboliephase der verlorene Stickstoff entweder aus extrazellulärem Protein oder aus Nicht-Muskelzellprotein, nicht aber aus Skelettmuskulatur stammen würde. Am Ende dieses "freien Intervalls" scheint der Organismus dann aber in aller Regel schlagartig und nahezu quantitativ auf den Ab-

bau von Skelettmuskulatur überzugehen, und es wäre ungemein interessant, die "Triggermechanismen" zu kennen, die diese plötzliche Umschaltung im Intermediärstoffwechsel der Proteine auslösen könnten. Auch hierzu können wir im Moment nur Hypothesen anbieten:

- a) Der Verlauf des Patienten G.W., der anhand von Abb. 27 und 28 ausführlich erörtert wurde, scheint zu beweisen, daß das plötzliche Absetzen der exogenen Zufuhr von Protein und/oder Energieträgern diesen Mechanismus auslösen kann. Mit erhöhten Kreatinexkretionen wäre demnach bei der Mangelernährung von polytraumatisierten Patienten vermehrt zu rechnen.
- b) Weiterhin könnte der Aufbrauch von extrazellulärem Protein oder von "leichter zugänglichem" Nicht-Muskelzellprotein am Ende der kreatinfreien Vorphase zur plötzlichen Umschaltung auf den Muskelabbau führen. So könnte auch bei den 4 Patienten der Gruppe C, die entsprechend Tab. 6 (Seite 86) insgesamt eine deutlich günstigere N-Bilanz hatten, und bei denen entsprechend Tab. 8 und 9 (Seite 91 und 93) auch die Bilanzen für P und K im Mittel nahezu ausgeglichen waren, bei insgesamt geringerer Katabolieneigung, die Vorräte an "leichter erreichbaren" Proteinen ausgereicht haben, sodaß über die gesamte Beobachtungszeit kein nennenswerter Untergang von Skelettmuskulatur erfolgte.
- c) Ebenso könnten interkurrente Episoden mit bakteriellen Infektionen oder gar Sepsis zu einer plötzlich gesteigerten Katabolieneigung und damit zu einem nennenswerten Muskelabbau führen. In diese Richtung weisen insbesondere die neuesten Untersuchungen mit dem Leukozyten-Pyrogen, die unter Punkt 3.4 diskutiert wurden. Bakterielle Infektionen und auch septische Schübe sind bei mehreren der von uns

untersuchten Patienten aufgetreten, wurden unglücklicherweise in unserer Studie aber nicht exakt protokolliert und können daher retrospektiv nicht mit ausreichender Sicherheit den Episoden mit vermehrter renaler Kreatinexkretion zugeordnet werden. Es würde sich jedoch allemal empfehlen, in Zukunft bei ähnlich angelegten Studien zumindest ein semiquantitatives Maß für die bakterielle Infektion in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall mitzuführen.

- d) Schließlich fiel besonders bei den Patienten H.D. (Abb. 21 auf Seite 63) und J.H. (Abb. 25 auf Seite 71) eine typische Zweigipfligkeit der renalen Kreatinexkretion auf, wobei der zweite Gipfel erst um den 30. Tag nach dem Unfall beobachtet wurde. Wir hatten bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß beide Patienten ein besonders schweres Schädelhirntrauma erlitten hatten und ein protrahiertes cerebrales Koma entwickelten. HAIDER et al (52) hatten darauf hingewiesen, daß die Katabolie bei Patienten in der "apallischen Phase" besonders ausgeprägt war, und es kann nicht ausgeschlossen werden, daß eine plötzliche Verschlechterung der neurologischen Funktion auch zu vermehrter Muskelkatabolie führt. Die Frage, warum bestimmte Patienten, wie die beiden von uns beobachteten kräftigen jungen Männer G.K. und J.G. (Gruppe B), praktisch von Beginn der Beobachtung an, d.h., ohne freies Intervall eine hohe renale Kreatinexkretion zeigen, bleibt im Moment noch völlig unklar (siehe Abb. 29 bis 32).

4.5.5. Renale Exkretion von Kreatinin

Wir hatten anhand von Abb. 17 (Seite 54) demonstriert, daß für das Gesamtkollektiv die renale Exkretion von Kreatinin während der ersten 15 Beobachtungstage im Mittel recht konstant bei etwa 2,0 g/24 h und lag dann bis zum Ende der Beobachtungszeit relativ rasch auf einen Mittelwert von

etwa 1,6 g/24 h abfiel. Wie wir oben bereits erwähnt hatten, wird die Frage der Konstanz der 24-Stunden-Kreatininexkretion sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken unterschiedlich beurteilt. Wir kommen auf Grund der beschriebenen Mittelwerte bzw. der Beobachtung von Einzelverläufen (siehe Abb. 19 bis 33) zu dem Ergebnis, daß bei unseren Patienten die 24-Stunden-Kreatininexkretion bei Beobachtung kürzerer Zeiträume von nur wenigen Tagen erstaunlich stabil war. Wir hatten weiterhin in Abb. 17 unten demonstriert, daß unter Zugrundelegung der Sollwertformel von TURNER und COHN (104), die Größe, Gewicht, Lebensalter und Geschlecht berücksichtigt, die renale Kreatininexkretion unserer Patienten während der ersten 10 Tage nach dem Trauma grob gesagt zwischen 90 und 140% vom Sollwert schwankte, im Mittel etwa 120% vom Sollwert betrug, und während der nächsten 10 Tage kontinuierlich bis auf einen Mittelwert um 80% vom Soll abfiel. Diese Tendenz wird auch in der Darstellung der meisten Einzelverläufe deutlich sichtbar.

Insbesondere in Studien aus den Vereinigten Staaten wird immer wieder die Vermutung geäußert, daß in der Phase der frühen Katabolie der unterschiedlichsten Genese die renale Kreatininexkretion erhöht sei (33, 34, 93). Dies steht aber eindeutig im Widerspruch zu den Befunden von CRIM et al (27), daß bei gesunden Freiwilligen die nichtenzymatische Konversion von Kreatin zu Kreatinin unter den verschiedensten Versuchsbedingungen mit $1,69 \pm 0,06\%$ erstaunlich konstant ist. Es erhebt sich somit die Frage, ob diese Konversionsrate in der frühen posttraumatischen Phase erhöht sein könnte oder nicht. Die Festlegung des Sollwerts von TURNER und COHN (104) für die Kreatininexkretion erfolgte anhand von Beobachtungen einer "Normalpopulation" von Ärzten und Laborpersonal, wobei eine normale Ausbildung der Skelettmuskulatur und normale Ernährungsgewohnheiten unterstellt wurden. Wir haben unlängst in unserem Labor Studien an 11 gesunden männlichen Freiwilligen mit

einem Lebensalter zwischen 25 und 45 Jahren durchgeführt, die alle eine für unsere Region typische Ernährung bevorzugten. Alle Probanden waren in einem guten Trainingszustand, einige betrieben sogar regelmäßig Leistungssport. Bei diesen Probanden fand sich ein Mittelwert für die renale Kreatininexkretion von etwa 108% vom Sollwert der TURNER-Formel. Auch ein Großteil der von uns untersuchten Patienten, die ja durchwegs bei einem mittleren Lebensalter von 33 Jahren schwere Verkehrs- oder Arbeitsunfälle erlitten hatten, zeigte bei der stationären Aufnahme eine sehr kräftige Ausbildung der Skelettmuskulatur. Man muß daher feststellen, daß der von TURNER und COHN (104) vorgeschlagene Sollwert mit relativer Vorsicht interpretiert werden muß, und daß keineswegs auszuschließen ist, daß er die renale Kreatininexkretion von muskelkräftigen jungen Männern um 10 bis 20% unterschätzen würde. Daher können wir die in Abb. 17 dargestellten Daten nicht ohne weiteres dahingehend interpretieren, daß die von uns nach schwerem Trauma untersuchten Patienten initial eine gegenüber der Norm erhöhte renale Kreatininexkretion oder gar eine gegenüber der Norm erhöhte Konversionsrate von Kreatin zu Kreatinin zeigten.

Wir haben unter Zugrundelegung unserer Meßdaten versucht, noch über einen anderen Ansatz die Frage weiter abzuklären, ob nach schwerem Trauma die renale Kreatininexkretion erhöht ist oder nicht, wobei der Vergleich mit dem Sollwert entbehrlich war. Wir sind dabei von den Prämissen ausgegangen, daß in jedem Falle die Höhe der renalen Kreatininexkretion unter Zugrundelegung einer konstanten Konversionsrate von Kreatin zu Kreatinin von 1,7% vom Pool und eines konstanten Kreatingehalts von 4% vom Muskelfeuchtgewicht Rückschlüsse auf die Skelettmuskelmasse unserer Patienten erlaubt. Wir berechneten auf Grund der mittleren Kreatininexkretion der ersten drei Beobachtungs-

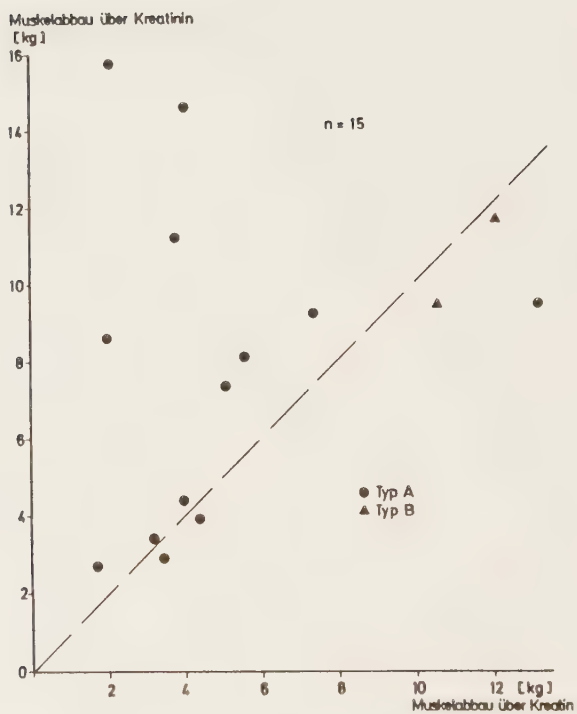


Abb. 46: Versuch der Gegenüberstellung des arithmetisch ermittelten Muskelabbaus, zum einen errechnet über die Kreatininexkretion zum anderen über die Kreatinexkretion.

Pat.	Kreatinin-Ex (g/Tag)		Kreatinpool (g)		Muskelmasse über Kreatinin (kg)	Muskelabbau über Kreatin (kg)
	1	2	1	2		
H.S.	2,27	1,51	133,5	88,5	11,2*	3,8
S.B.	1,41	1,21	82,9	71,0	2,9	3,4
J.M.	2,44	2,14	143,3	125,7	4,4	4,0
H.D.	1,79	1,52	105,3	89,4	3,9	4,4
M.V.	2,18	1,62	128,4	95,3	8,3*	2,0
W.F.	2,56	2,38	150,6	140,0	2,7	1,7
A G.K.	2,27	1,77	133,3	103,9	7,3	5,1
J.H.	1,97	1,33	116,1	78,4	9,4	13,2
G.W.	2,13	1,90	125,1	111,8	3,4	3,2
H.S.	2,21	1,67	130,2	98,0	8,1	5,6
J.R.	2,95	1,88	173,5	110,6	15,7*	2,1
G.K.	2,83	1,83	166,2	107,5	14,6*	4,1
"XY"	1,89	1,26	111,0	74,3	9,2	7,4
B G.K.	2,15	1,38	127,7	81,2	11,6	12,1
J.G.	2,08	1,43	122,2	84,3	9,4	10,6
Median (n=15)	2,18	1,62	128,4	95,3		

Tab. 12: Größe des Kreatinpools zu Beginn (1) und zu Ende (2) der Beobachtungszeit, berechnet aus der Kreatininexkretion der jeweils ersten drei (1) und letzten drei (2) Tage der Beobachtungszeit. Außerdem wurde die Menge des Muskelabbaus für jeden Patienten aus Gruppe A und B quantifiziert, einmal berechnet über Kreatininexkretion, einmal über Kreatinexkretion.

tage sozusagen einen initialen Kreatinpool und eine initiale Skelettmuskelmasse unserer Patienten. Aus der mittleren renalen Kreatininexkretion der letzten drei Tage am Ende der Beobachtungszeit, bzw. am Ende der Kreatinphase ergab sich ein zweiter, natürlich reduzierter Kreatinpool und entsprechend eine reduzierte Skelettmuskelmasse. Wir verglichen abschließend die, über die renale Kreatinexkretion bestimmte Abnahme der Skelettmuskelmasse bei den Patienten der Gruppe A und B mit dem Verlust an Skelettmuskulatur, der sich rechnerisch ergab, wenn wir die, während der Kreatinphase kumulierte Kreatinexkretion und einen Kreatingehalt von 4 g/kg Muskelfeuchtgewicht zugrunde legten. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 und Abb. 46 dargestellt. Dabei sind die Daten des Patienten G.H., 16 Jahre, 70 kg (siehe auch Tab. 1 auf Seite 7) mit den Buchstaben "XY" mit einbezogen worden. Er konnte zwar auf Grund der nur unvollständigen Bilanzierung von N, P und K nicht in die Gruppeneinteilung der Tab. 6 bis 10 mit aufgenommen werden, die Daten zur Kreatin- und Kreatininexkretion waren jedoch vollständig. Es wird deutlich, daß bei allen Patienten der Gruppen A und B, einschließlich des Patienten "XY", der am ehesten der Gruppe A hätte zugeordnet werden müssen, die renale Kreatininexkretion vom Beginn bis zum Ende der entsprechenden Beobachtungszeit mehr oder weniger deutlich abgefallen war. Der Median für die 15 Patienten und die ersten drei Beobachtungstage betrug 2,18 g/24 h, der für die letzten drei Tage 1,62 g/24 h. Daraus errechnete sich ein mittlerer Abfall des Kreatinpools von 128,4 auf 95,3 g und ein Verlust an Skelettmuskulatur, der theoretisch zwischen 2,7 und maximal 15,7 kg schwankte. Wurde der Verlust an Skelettmuskulatur über die kumulierte Kreatinexkretion berechnet (letzte Spalte in Tab. 12), so fanden sich Werte zwischen 2,0 und maximal 13,2 kg Muskel. In Abb. 46 sind die Ergebnisse dieser beiden weitgehend unabhängigen Arten der Berechnung des Verlustes an Muskulatur gegeneinander aufgetragen. Es wird

deutlich, daß die Daten von 11 der 15 untersuchten Patienten relativ dicht an der Identitätslinie liegen, d.h., das von uns postulierte Modell ganz hervorragend erfüllen. Dabei sei nochmals darauf hingewiesen, daß der eine Weg der Berechnung des Muskelverlustes über Messungen der täglichen Kreatininexkretion während jeweils zweier 3-Tage-Perioden am Anfang und am Ende der Beobachtungszeit erfolgte, und daß weiterhin bei dieser Methode eine konstante Konversionsrate von Kreatin zu Kreatinin von 1,7% vom Pool angenommen wurde. Der andere Weg der Abschätzung des Muskelverlustes erfolgte über eine Aufsummierung der täglichen Kreatininexkretion, die entsprechend Tab. 6 (Seite 86) Meßperioden zwischen 8 und 30 Tagen umfaßte. Der unterstellte Kreatiningehalt von 4 g pro kg Muskelfeuchtgewicht ging in beide Berechnungen ein und hier würden sich eventuelle Fehleinschätzungen dieser Größe generell, nicht aber intraindividuelle Variationen weitgehend ausgleichen. Besonders interessant erscheint es uns, daß die 2 Patienten vom Typ B, die während 23 bzw. 27 Tagen kumuliert 48,5 bzw. 42,4 g Kreatin ausgeschieden hatten, sich besonders gut an das konstruierte Modell anpassen ließen. Auf der anderen Seite kann nicht verkannt werden, daß sich bei 4 der 15 untersuchten Patienten teilweise enorme Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der beiden Berechnungsmethoden ergaben. Diese 4 Patienten sind in Tab. 12 mit einem Sternchen gekennzeichnet. Bei ihnen lagen generell die, über die Abnahmen der renalen Kreatininexkretion berechneten Muskelverluste ganz wesentlich höher, als die über die kumulierte Kreatininexkretion ermittelten Werte. Wir möchten eher annehmen, daß bei diesen Patienten die "Kreatininmethode" den Muskelverlust deutlich überschätzte. Dabei läßt sich nicht entscheiden, ob die initial ermittelte Kreatininexkretion relativ zu hoch, oder die Kreatininexkretion am Ende der Kreatinphase relativ zu niedrig lag, um unsere Modellvorstellung zu erfüllen. Bei diesen 4 Patienten kann auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß unmittelbar nach dem Trauma erhöhte Konversionsraten von Krea-

tin zu Kreatinin bestanden. Diese hätten statt 1,7% nur maximal 2,5% betragen müssen, um unser Modell zu erfüllen. Wir kommen abschließend zu dem Ergebnis, daß die renale Kreatininexkretion nach schwerem Trauma über Beobachtungszeiten von wenigen Tagen in der Regel sehr konstant, und gegenüber "Normalwerten" nicht eindeutig erhöht ist. Die Konversionsraten von Kreatin zu Kreatinin scheinen im Allgemeinen nicht erhöht zu sein und Berechnungen des Untergangs von Skelettmuskelmasse im Rahmen der posttraumatischen Katabolie über die Abnahme der Tagesexkretionen von Kreatinin führen zu ähnlichen Ergebnissen, wie solche über die kumulierten Ausscheidungen von Kreatin.

4.5.6. Cortisol und Muskelabbau

Wie unter Punkt 4.3.3. bereits erwähnt, gibt es etliche Hinweise in der Literatur, denenzufolge die, bei jeglicher Art von Streß, also auch nach Trauma, ansteigende Aktivität von Cortisol im Serum für die Eiweißkatabolie in erster Linie verantwortlich gemacht wird (1, 70, 76, 91). TOMAS et al (103) zeigten sogar mit ihren Rattenversuchen, daß steigenden Mengen an Cortisol im Serum einen vermehrten Untergang von Skelettmuskulatur bewirken (nachgewiesen über die renale Ausscheidung von 3-Methylhistidin). Unsere Ergebnisse verhielten sich dazu gegensätzlich. So haben wir bereits in Abb. 35 (Seite 97) keine Cortisolaktivitätsverteilung gefunden, die mit dem Stoffwechselverlauf nach schwerem Unfall und einem maximalen Eiweißabbau um den 8. bis 15. Tag übereingestimmt hätte, um daraus einen kausalen Zusammenhang postulieren zu können. Aber auch ein weiterer Versuch, nämlich die Cortisolspiegel quantitativ den N-Bilanzen bzw. Kreatininexkretionen gegenüberzustellen (Abb. 47 bzw. 48), ließ uns zu keinen Ergebnissen kommen, die sich mit denen aus den zitierten Untersuchungen



Abb. 47: Vergleich von N-Bilanz und Plasmacortisolspiegel. Die gestrichelten Linien begrenzen den Normbereich der Plasmacortisolspiegel.

gedeckt hätten. Leider konnten wir die Cortisolbestimmungen nicht bei allen unseren Patienten durchführen, sodaß wir nur die Werte von 5 Patienten aus der Gruppe A, einem Patienten der Gruppe B und von allen 4 Patienten der Gruppe C auswerten konnten. Außerdem sind die Cortisolspiegel, die unter Dexamethasontherapie gemessen wurden, nicht mitberücksichtigt (ein Patient). Aus Abb. 47 geht nun hervor, daß an vielen Patienten-

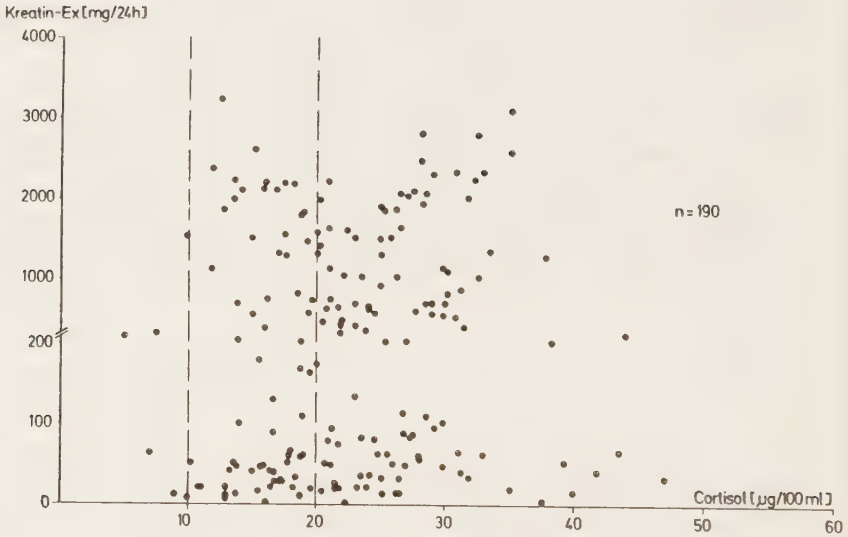


Abb. 48: Vergleich von Kreatinexkretion und Plasmacortisolspiegel. Die gestrichelten Linien begrenzen den Normbereich von Cortisol im Plasma.

tagen normale Cortisolspiegel (zwischen 10 und $20\mu\text{g}/100\text{ ml}$) mit vorwiegend negativen N-Bilanzen jeden Ausmaßes verknüpft waren. Einmal wurde bei normaler Cortisolaktivität sogar eine negative N-Bilanz von $-31,8\text{ g}/24\text{ h}$ erreicht. Genauso gestreut sind die Beziehungen aber auch bei erhöhten Cortisolspiegeln. Hohe Cortisolspiegel sind sowohl verknüpft mit relativ geringgradig negativen N-Bilanzen, aber auch mit solchen mit einer

hohen Negativität. Ähnliche Beziehungen gibt die Abb. 48 wieder. Auch unser Marker für reinen Skelettmuskelabbau, "Kreatin", ist in den Normalwerten bis zu 100 mg/Tag (aus Gruppe C bzw. aus der Vorphase der Gruppe A) mit sowohl hohen, als auch niedrigen Cortisolspiegeln verknüpft, und genauso fanden wir bei hohen renalen Kreatinexkretionen hohe und niedrige Cortisolaktivitäten. Man könnte jetzt vielleicht noch entgegenhalten, daß auf Grund der verlorengegangenen Rhythmik der Cortisolspiegel nach schweren Unfällen (1, 78, 91) eine einmalige Messung pro Tag nicht ausreicht, um die "wirkliche Aktivität" des Cortisols beurteilen zu können. Nach dem üblichen Vorgehen, d.h. die Cortisolbestimmung erfolgte zu immer demselben Zeitpunkt, konnten wir jedenfalls die oben zitierten Befunde nicht bestätigen. Unserer Meinung nach müssen für diese großen Umstellungen des Stoffwechsels, von Anabolie auf Katabolie, mehrere Faktoren zusammenwirken und verantwortlich sein (siehe auch Punkt 4.3.3. und 4.3.4.).

4.6. Die Rolle der Ernährung

Es scheint nicht so einfach zu sein, allgemein gültige Richtlinien für die Ernährung von schwer traumatisierten Patienten zu finden. Nach unserem Eindruck sind alle Untersuchungen bezüglich der Ernährung nicht an so schwer verletzten Patienten, wie unsere es waren, durchgeführt worden, und Ernährungsstudien an Colitis-ulcerosa- oder Krebspatienten oder an Patienten nach mehr oder weniger großen chirurgischen Eingriffen, die defiziente Zufuhren an Energieträgern, Glukose, Protein, Aminosäuren und Fettsäuren empfehlen können (14, 15, 89, 105), sind einfach auf unser Patientenkollektiv nicht übertragbar. Es besteht kein Zweifel daran, daß die N-Bilanzen generell stark negativ werden, wenn Patienten in der Kataboliephase kein Protein zugeführt bekommen. Bei dem Patienten G.G. (Abb.27 auf Seite 74) ist diese Situation unglücklicherweise eingetre-

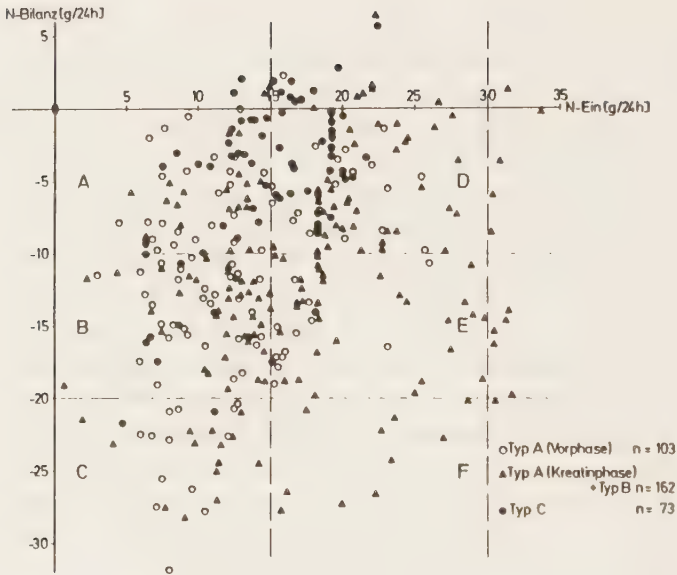


Abb. 49: Gegenüberstellung von N-Bilanz und N-Zufuhr mit Zuordnung in unsere Kreatinexkretionsmuster "Vorphase, Kreatinphase und Nichtkreatinphase".

ten, als er, wie bereits erwähnt, zwischen dem 13. und 15. Tag keine venösen oder enteralen Zugänge hatte und wegen dieser technischen Schwierigkeiten nicht ausreichend ernährt werden konnte. Natürlich zehrte er sofort wieder von seinen "Reserven", d.h. verbrauchte er körpereigenes Eiweiß, was deutlich zum Ausdruck kommt in der stark negativen N-Bilanz und der zweite Spitze in der Kreatinexkretion. Beides normalisierte sich wieder weitgehend, als die Nährstoffzufuhr wieder gesichert war.

Auf der anderen Seite bezweifeln wir aber stark, daß in der ausgeprägten Kataboliephase nach schwerem Trauma, durch welches Ernährungsregime auch immer, die N-Bilanz auf positive Werte zu bringen ist. Als Beispiel sei der Patient J.G. aus der Gruppe B aufgeführt, der praktisch von Beobachtungsbeginn an große Mengen an Kreatin ausgeschieden hatte (siehe Abb. 31 auf Seite 80). Er bekam steigende Mengen an N zugeführt, maximal ungefähr 30 g/Tag, erreichte aber damit keineswegs eine positive N-Bilanz, sondern er schied immer relativ konstant etwa 10 g mehr N aus, als er mit den Zufuhren erhielt. Erst als auch die Kreatinexkretion ein Abflauen der Katabolie anzeigte, wurde die N-Bilanz trotz sinkender Zufuhren ausgeglichener. Das bedeutet also, daß eine katabole Phase nach schwerem Trauma mit großer Gesetzmäßigkeit auftritt und nicht allein durch energie- und proteinreiche Ernährung zu durchbrechen ist. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen von WILMORE et al (111, 112), ELWYN et al (43), BLACKBURN (15) und KAGAN et al (60), die alle bei schwer verletzten oder verbrannten Patienten eine uniforme Stoffwechselantwort nach Verletzungen fanden, ungeachtet der initialen Faktoren.

In Abb. 49 haben wir einen Versuch unternommen, den Einfluß einer vermehrten N-Zufuhr auf die N-Bilanz darzustellen. Dargestellt sind sämtliche vorhandenen Wertepaare der Patienten vom Typ A bis C aus den Beobachtungszeiträumen wie sie in Tab.6 auf Seite 86 angegeben sind. Um diese, auf den ersten Blick etwas verwirrende Anhäufung von Daten besser interpretieren zu können, haben wir verschiedene Felder generiert, wobei die die Grenzlinien zugegebenermaßen recht willkürlich gezogen wurden. Dabei gingen wir davon aus, daß eine N-Zufuhr von mindestens 15 g/Tag für Schwerverletzte durchaus angemessen ist, und daß negative N-Bilanzen bis zu -10 g/Tag noch tolerierbar sein müßten, N-Bilanzen unter -20 g/Tag jedoch mehr oder we-

niger katastrophal enden müssen, vor allem wenn diese Verluste mehrere Tage lang andauern. Im Feld A nun, mit N-Zufuhren unter 15 g täglich und N-Bilanzen, die bis zu 10 g/Tag negativ waren, tauchen vor allem Werte auf, die aus der "Vorphase" der Patienten vom Typ A und von Typ C-Patienten (ohne nennenswerte Kreatinexkretion) stammen, d.h. also, diese Patienten waren noch nicht stark katabol, und höhere N-Zufuhren waren eventuell auf Grund technischer Schwierigkeiten, gerade zu Beginn der Beobachtungszeit, nicht möglich, oder die N-Zufuhren wurden aus ernährungsphysiologischen Gründen erst langsam gesteigert. Im Feld B liegen viele Meßpunkte für die "Vorphase" und zunehmend aber auch für die Kreatinphase, die bei Zufuhren unter 15 g/Tag negative N-Bilanzen von 10 bis 20 g zeigten. Diese Ergebnisse, und vor allem auch die Meßpunkte in Feld C mit negativen N-Bilanzen zwischen 20 und 30 g/Tag bei N-Zufuhren unter 15 g/Tag sind im Grunde nicht akzeptabel. Bei diesen Patienten hätte sich ohne Zweifel der Versuch gelohnt, mit höheren N-Gaben die N-Bilanzen günstiger zu gestalten, d.h., die Meßpunkte von Feld B oder C nach Feld D (oder E) zu verschieben. Im Feld D liegen viele Werte von Patienten, die nie eine "Kreatinphase" entwickelt haben, deren Proteinabbau also viel weniger aggressiv war. Diese, aber auch viele Patienten mit einem katabolen Stoffwechsel, waren also mit N-Zufuhren zwischen 15 und 30 g/Tag relativ gut versorgt. Die Ergebnisse aus dem Feld E und vor allem auch aus dem Feld F, die jetzt nahezu ausschließlich aus der Kreatinphase stammen, scheinen durch die "Gesetzmäßigkeit der Katabolie" verursacht worden zu sein, zumal auch sehr hohe N-Zufuhren von 30 g (oder auch mehr, siehe rechts vom Feld E) hier keine nachhaltigen Verbesserungen der N-Bilanz brachten.

Wir möchten also ausdrücklich festhalten, daß Meßpunkte, welche in die Segmente B und C fallen, eventuell durch therapeutische Interventionen, also in erster Linie durch protein-

reichere Ernährung mit N-Zufuhren von mehr als 15 g/Tag, gebessert werden könnten. Vielleicht wäre es damit sogar möglich gewesen, einen aggressiven Proteinabbau, der sich in übernormal hohen Kreatinexkretionen ausdrückt, zumindest bei einigen Patienten zu unterbinden. Die Werte der Felder E und F hingegen scheinen, wie auch aus den zitierten Untersuchungen hervorgeht, abhängig vom Ausmaß und Schweregrad der Verletzungen, der gesetzmäßig ablaufenden Kataboliephase unterworfen zu sein, und sind offenbar zumindest allein ernährungstechnisch nicht zu beeinflussen.

Es gibt unzählige Untersuchungen, die sich mit dem N-Sparmechanismus der Kohlenhydrate beschäftigten (z.B. MUNRO 1964 (74)), und das optimale Kalorien:N-Verhältnis für Schwer- kranke mit 150 bis 200 ermittelt haben (14, 50 105). Also haben auch wir untersucht, mit welchem Kalorien:N-Verhältnis unsere Patienten ernährt wurden und welche Auswirkung dies auf die N-Bilanz hatte (siehe Abb. 50). Aus dieser Abbildung, in der die Durchschnittsdaten der jeweiligen Phasen von jedem Patienten entsprechend Tab. 6 (S. 86) dargestellt wurden, geht hervor, daß die Patienten vor allem in der "Kreatinphase" mit einem Kalorien:N-Quotienten von 150 bis 200 bezüglich der N-Bilanz relativ günstiger lagen als bei einem Kalorien:N-Quotienten von 200 bis 400. Für die 5 Meßpunkte mit den ungünstigsten N-Bilanzen lagen die Kalorien:N-Quotienten zwischen 250 und 350 und die N-Zufuhren lagen, wie aus der Abbildung ersichtlich, zwischen 10 und 15 g pro Tag. Die hohen Kalorien:N-Quotienten kamen hier also nicht etwa durch relativ hohe Energiezufuhren, sondern durch relativ niedrige N-Zufuhren zustande. Wir sollten daher in Zukunft mehr als bisher darauf achten, daß unsere Patienten nach schwerem Trauma N-Zufuhren von mehr als 15 g/Tag mit Kalorien:N-Quotienten unter 200 erhalten und werden sehen, ob sich damit nicht doch deutliche Besserungen der N-Bilanzen ergeben.

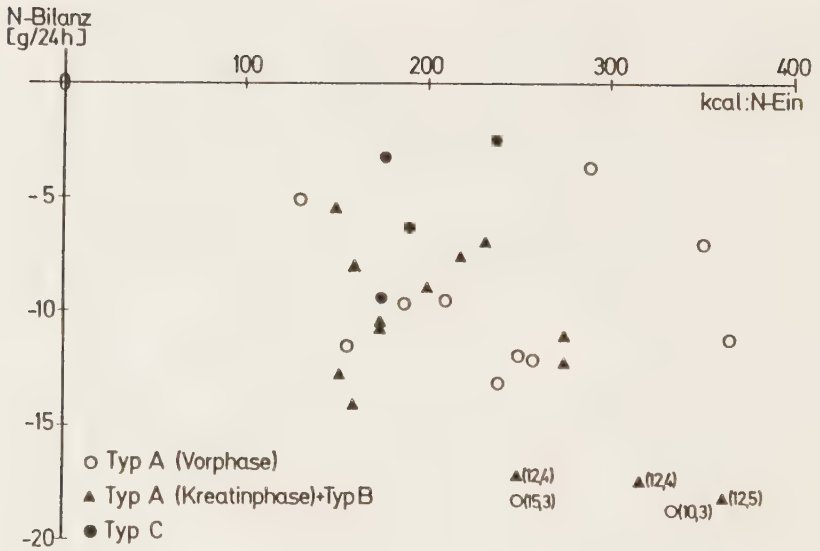


Abb. 50: Vergleich der N-Bilanz mit dem Quotienten Kalorien :
N-Zufuhr unter Kennzeichnung unserer Kreatinexkretions-
muster "Vorphase, Kreatinphase und Nichtkreatinphase".

5. Zusammenfassung

Den vorgetragenen Untersuchungen liegen Daten von 19 polytraumatisierten Patienten zugrunde, die zwischen 16 und 37 Tagen auf der Intensivpflegestation des Instituts für Anaesthesiologie im Klinikum Großhadern behandelt und beobachtet wurden. Dabei handelte es sich überwiegend um junge Männer, bei denen das schwere Schädelhirntrauma die führende Verletzungsart war, bei denen ein oder mehrere operative Eingriffe vorgenommen wurden, und die im Mittel 19 Tage lang maschinell beatmet werden mußten. Im Rahmen eines typischen Intensivpflegeregimes wurden Diuretika nur äußerst zurückhaltend eingesetzt, und die Ernährung erfolgte im Durchschnitt mit 3.500 kcal, 16 g Stickstoff, 20 bis 30 mmol Phosphat und 100 mmol Kalium/Tag.

Als methodische Besonderheit wurde die Bestimmung der Stickstoff- (N-) Exkretion im Urin mittels der Harnstoffmethode mit Hilfe einer Chemolumineszenzmethode überprüft. Dabei ergab sich eine hervorragende Übereinstimmung dieser beiden Meßverfahren, wenn der Harnstoff-N-Exkretion 2 g N pro Tag zugeschlagen wurden.

Die untersuchten Patienten verfügten in der Regel über eine intakte Nierenfunktion, kenntlich u.a. an der Kreatininclearance und der Harnkonzentrierung. Die renale Harnstoffexkretion war nach dem Trauma generell mehr oder weniger stark erhöht, und der Median erreichte mit 63 g/24 h am 8. Tag sein Maximum. Entsprechend hohe Werte fanden sich mit im Mittel 1800 - 2000 mosm/24 h für die osmolare Exkretion. Weiterhin fand sich die uns bereits bekannte frühe Hypophosphataemie nach Trauma.

Die kumulierten Bilanzen für N, Phosphat (P) und Kalium (K) waren mit im Mittel - 213,5 g, - 357 mmol bzw. - 447 mmol über 21 Tage deutlich negativ. Dabei fiel uns allerdings auf, daß die kumulierte Kaliumbilanz in den Tagen 2 bis 5 nach Trauma, im deutlichen Gegensatz zur N- und P-Bilanz, temporär positiv wurde. Wir haben dies Phänomen, das in dieser Form unseres Wissens bisher nicht beschrieben wurde, im Sinne einer "frühen extrarenalen Kaliumdeposition" unter der vermehrten Wirkung von Adrenalin interpretiert. Entsprechend waren in dieser frühen Phase die K:N- und K:P-Quotienten der Tagesexkretionen zeitweilig negativ.

Die renale Kreatininexkretion lag bis etwa zum 10. Tag im Mittel bei etwa 120% des von uns verwendeten Sollwerts. Da wir jedoch auch bei gesunden Freiwilligen in unserem Labor eine mittlere renale Kreatininexkretion von 108% vom Sollwert fanden, können wir aus unseren Daten nicht mit Sicherheit schließen, daß die renale Kreatininexkretion, geschweige denn die Konversionsrate von Kreatinphosphat zu Kreatinin, nach schwerem Trauma typischerweise erhöht ist. Um den 20.Tag war die renale Kreatininexkretion in der Regel deutlich unter den verwendeten Sollwert abgefallen, was wir im Sinne eines fortlaufenden Untergangs von Skelettmuskulatur interpretierten.

Die renale Ausscheidung von Kreatin zeigte bei den von uns untersuchten Patienten außerordentliche Variationen, sodaß selbst die Beobachtung des Medians mit zugehörigen Minima und Maxima zur Charakterisierung einer zentralen Tendenz nicht befriedigen konnte. Eine detaillierte Analyse ergab drei Untergruppen mit sehr unterschiedlicher renaler Kreatininexkretion. Bei dem "Typ A", den wir 13 der 19 untersuchten Patienten zuordneten, fand sich als pathophysiologisch besonders interessantes Phänomen ein initiales "freies Intervall"

von im Mittel 8 Tagen Dauer, während dem trotz deutlich negativer N-, P- und K-Bilanzen nur Spuren von Kreatin ausgeschieden wurden, wie dies auch physiologischerweise der Fall ist. Nach diesem "freien Intervall" erfolgte, häufig mit geradezu "explosionsartigem" Beginn, eine enorme Kreatinausscheidung, die in aller Regel Maximalwerte über 2 g/Tag erreichte (und damit höher als die renale Kreatininexkretion lag). Bei den meisten Patienten des "Typs A" ging nach einer Zeit von etwa 12 Tagen (entsprechend etwa dem 20. Tag nach dem Unfall) die renale Kreatinexkretion wieder drastisch zurück, sodaß eine "kreatinfreie Nachphase" definiert werden konnte. Dem "Typ B" wurden nur 2 Patienten zugeordnet: Hier konnte ein initiales "freies Intervall" nicht erkannt werden. Vielmehr schieden diese beiden Patienten bereits unmittelbar nach dem Unfall 500 mg Kreatin pro Tag und mehr aus, was bereits dem 10-fachen der Norm entspricht. 4 Patienten schließlich gehörten zum "Typ C": Bei diesen erfolgte zu keinem Zeitpunkt der klinischen Beobachtung eine nennenswerte Kreatinexkretion, obwohl auch bei ihnen kumuliert negative N-Bilanzen gefunden wurden.

Eine weitere Analyse der renalen Kreatinexkretion nach schwerem Trauma und ihrer möglichen Gesetzmäßigkeiten und Pathomechanismen ergab, daß in Gruppe A in der "Vorphase" wie in der "Kreatinphase" die N-Zufuhr ebenso wie die N-Bilanz in etwa gleich waren. Während der "Kreatinphase" betrug die kumulierte Kreatinexkretion im Mittel etwa 16 g und der N:Kreatinquotient, der sich durch Division der kumulierten Mengen während dieser Zeit ergab, betrug im Mittel 10,0. Dieser Quotient sollte theoretisch bei 8,0 liegen, wenn negative N-Bilanzen ausschließlich durch "Einschmelzung" von Skelettmuskulatur verursacht sind. Entsprechend lägen dann die P:N-, K:N- bzw. K:P-Quotienten der kumuliert negativen Bilanzen theoretisch bei etwa 2,0/3,0 bzw. 1,5. Wir konnten zeigen, daß in Gruppe A in der "Vorphase" im Vergleich zur N-Bilanz

deutlich weniger P und K ausgeschieden wurde, als in der "Kreatinphase", und daß in letzterer der P:N- bzw. K:N-Quotient dicht bei den oben postulierten Sollwerten lag. Dies traf übrigens ebenso für die 2 Patienten der Gruppe B zu. Von diesen wurden bei Beobachtungszeiten von 23 bzw. 27 Tagen trotz eher höherer N-Zufuhren als in Gruppe A ähnlich ausgeprägte negative N-Bilanzen erreicht. Gleichzeitig erreichte aber die kumulierte Kreatinexkretion die ganz ungewöhnlich hohen Werte von 48,5 bzw. 42,4 g, der N:Kreatinquotient betrug jeweils 6,7, und auch die P- und K-Verluste waren sehr ausgeprägt. Die 4 Patienten der Gruppe C schließlich erzielten bei vergleichbaren N-Zufuhren wie in Gruppe A und B deutlich günstigere N-Bilanzen und hatten eine nahezu ausgeglichene P-Bilanz und eine vollkommen ausgeglichene K-Bilanz.

Bei 11 Patienten wurden Plasmacortisolspiegel gemessen, die häufig pathologisch erhöht waren. Allerdings fand sich keinerlei Beziehung zur N-Bilanz oder zur Kreatinexkretion.

In der Diskussion wird ein kurzer Abriß zur Biochemie und Physiologie von Kreatin und Kreatinin gegeben. Dabei scheint besonders die relative Konstanz des Kreatinpools (ca. 0,4% vom Muskelfeuchtgewicht, ca. 120 g beim jungen 70 kg-Mann) bemerkenswert, und ebenso die sehr konstante Umwandlung von Kreatinphosphat zu Kreatinin durch sogenannte "nichtenzymatische Konversion" in Höhe von ca. 1,7% vom Kreatinpool pro Tag (Tagesexkretion von Kreatinin demnach etwa 2 g beim jungen 70 kg-Mann). Weiterhin wird das Phänomen der Eiweißkatabolie und seine möglichen Ursachen unter besonderer Berücksichtigung neuerer Befunde zur Wirkung von Prostaglandinen gestreift. Die beiden "Marker" des Abbaus von Skelettmuskulatur, nämlich 3-methyl-Histidin (3-MH) und Kreatin werden kurz vorgestellt und bisherige Befunde zu diesem The-

ma diskutiert. Dabei ergibt sich, daß zur Quantifizierung der posttraumatischen Eiweißkatabolie das Kreatin nicht nur einfacher zu bestimmen, sondern auch aussagekräftiger sein könnte, als das 3-MH.

Die Interpretation unserer Daten zur renalen Kreatinausscheidung nach schwerem Trauma unter Berücksichtigung der zugehörigen N-, P- und K-Bilanzen läßt sich etwa wie folgt zusammenfassen:

Das im Rahmen der posttraumatischen Eiweißkatabolie vermehrt ausgeschiedene Kreatin stammt offenbar direkt aus "eingeschmolzener" Skelettmuskulatur unter Umgehung der nichtenzymatischen Konversion von Kreatinphosphat zu Kreatinin, denn

- a) die renale Kreatininausscheidung ist nach schwerem Trauma nicht eindeutig gesteigert, und
- b) die N:Kreatin-Quotienten und ebenso die P:N- und K:N-Quotienten in der "Kreatinphase" (und ebenso in der Gruppe B) liegen in der Größenordnung, wie sie beim Untergang von Skelettmuskulatur zu erwarten sind, nämlich um 8,0/2,0 bzw. 3,0.

Bei mäßiger Eiweißkatabolie (siehe Gruppe C) bzw. in der Frühphase nach Trauma (siehe "kreatinfreie Vorphase" in Gruppe A) scheint der Organismus in der Lage zu sein, Protein "einzuschmelzen", das nicht aus Skelettmuskulatur stammt. Dabei kommt einerseits extrazelluläres Protein (Kollagen, Keratin, Elastin, Albumin) und andererseits Nicht-Muskelzell-Protein in Betracht. Läuft die Eiweißkatabolie besonders aggressiv an, kann die "kreatinfreie Vorphase" total fehlen (siehe Gruppe B). Die Identifikation der "Triggermechanismen", die das häufig geradezu "explosionsartige" Umschalten auf Muskelabbau in Gang setzen, wäre von größtem Interesse. In Betracht kommen u.a. initiale Mangelernährung, Auf-

brauch der "leichter erreichbaren" Proteine, Infektion und Sepsis und evtl. auch eine Verschlechterung der neurologischen Funktion. Ist der Organismus nach Trauma in die "Kreatinphase" eingetreten, scheint die negative N-Bilanz ganz überwiegend oder gar ausschließlich aus der "Einschmelzung" von Skelettmuskulatur zu resultieren. Damit nimmt der Kreatinpool kontinuierlich ab und logischerweise geht auch die renale Kreatininexkretion einige Zeit nach dem Trauma deutlich zurück.

Unter Zugrundelegung eines Kreatinpools in Höhe von 0,4% vom Muskelfeuchtgewicht und einer konstanten Konversionsrate zu Kreatinin von 1,7% vom Pool pro Tag kann man bei lückenlosem Urinsammeln über längere Zeit überschlägig den Verlust an Skelettmuskulatur über zwei weitgehend verschiedene Wege ermitteln, nämlich

- a) über den Rückgang der renalen Kreatininexkretion am Ende der Beobachtungszeit gegenüber dem Beginn und
- b) über die kumulierte Menge an ausgeschiedenem Kreatin während der Beobachtungszeit. (Normalerweise erscheint Kreatin nur in Spuren - 50 bis 100 mg/24 h - im Urin und kann für diese Bilanzierung vernachlässigt werden).

Wir haben bei 15 Patienten, die eine nennenswerte Kreatininexkretion aufwiesen (Gruppe A und B) den Verlust an Skelettmuskulatur über beide Wege kalkuliert und fanden bei 11 eine hervorragende Übereinstimmung beider Ergebnisse, sodaß unsere Modellvorstellungen erfüllt zu sein scheinen. Dies traf insbesondere für die beiden Patienten der Gruppe B zu, bei denen wir auf beiden Wegen Verluste an Skelettmuskulatur von 10,5 bzw. 12 kg ermittelten. Die restlichen 4 Patienten zeigten allerdings erhebliche Abweichungen von dem postulierten Modell, deren Ursachen wir noch nicht klären konnten.

Schließlich stellten wir fest, daß eine eindeutige Abhängigkeit von N-Zufuhr und N-Verlust bei den von uns untersuchten Patienten nicht bestand. Aufgrund theoretischer Überlegungen scheinen uns N-Zufuhren über 15 g/Tag mit einem Kalorien:N-Verhältnis unter 200 nach schwerem Trauma allerdings empfehlenswert.

Das Phänomen der Eiweißkatabolie nach schwerem Trauma mit seiner enormen theoretischen und praktischen Bedeutung entzieht sich immer noch unserem Verständnis. Sorgfältige Bilanzierung von N, P und K, sowie die lückenlose Bestimmung der renalen Exkretionen von Kreatinin und Kreatin unter Berücksichtigung unterschiedlicher therapeutischer Manöver und spontaner Änderungen der klinischen Situation lassen jedoch in der Zukunft neue Impulse erwarten.

Literatur

1. Alberti KGMM, Batstone GF, Foster KJ, Johnston DG (1980)
Relative role of various hormones in mediating the metabolic response to injury. JPEN 4: 141
2. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB (1974) The injury severity score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.
J Trauma 14: 187
3. Baldwin D, Robinson PK, Zierler KL, Lilienthal JL (1952)
Interrelations of magnesium, potassium, phosphorus, and creatine in skeletal muscle of man. J Clin Invest 31:850
4. Baracos V, Rodemann HP, Dinarello CA, Goldberg AL (1983)
Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E_2 release by leukocytic pyrogen (Interleukin-1). N Engl J Med 308: 553
5. Bauer JJH (1873) Über den Stoffumsatz nach Blutentziehung.
Z Biol 8: 567
6. Becker RA, Vaughan MGM, Goodwin CW, Ziegler MG, Harrison TS, Mason AD, Pruitt CBA (1980) Plasma norepinephrine, epinephrine, and thyroid hormone interactions in severely burned patients. Arch Surg 115: 439
7. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW, Zitzka CA, Wartofsky L, Burman KD, Mason AC, Pruitt BA (1980) Free T_4 , free T_3 and reverse T_3 in critically ill thermally injured patients.
J Trauma 20: 713

8. Beis J, Newsholme EA (1975) The contents of adenine nucleotides, phosphagens and some glycolytic intermediates in resting muscles from vertebrates and invertebrates. *Biochem J* 152: 23
9. Beisel WR (1977) Magnitude of the host nutritional responses to infection. *Am J Clin Nutr* 30: 1236
10. Beisel WR (1983) Mediators of fever and muscle proteolysis. *N Engl J Med* 308: 586
11. Betz J (1982) Zur Frage der Hypophosphataemie nach schwerem Trauma - zeitliches Auftreten und mögliche Ursachen unter besonderer Berücksichtigung des ionisierten Calciums. Dissertation, München
12. Bendall JR (1973) The structure and function of muscle. Academic Press, New York
13. Bergström J, Boström H, Fürst P, Hultman E, Vinnars E (1976) Preliminary studies of energy-rich phosphagens in muscle from severely ill patients. *Crit Care Med* 4: 197
14. Blackburn GL, Maini BS, Pierce EC (1977) Nutrition in the critically ill patient. *Anesthesiology* 47: 181
15. Blackburn GL (1981) Protein metabolism and nutritional support. *J Trauma* 21: 707
16. Bleiler RE, Schedl HP (1962) Creatinine excretion: Variability and relationship to diet and body size. *J Lab Clin Med* 59: 945

17. Border JR, Chenier R, Mc Menamy RH, La Duca J, Seibel R, Birkhahn R (1976) Multiple systems organ failure: Muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition. Surg Clin North Am 56: 1147
18. Butz A (1982) Das Verhalten des Plasmavolumens nach schwerem Trauma und seine Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Dissertation, München
19. Buddecke E (1971) Grundriß der Biochemie. Walter De Gruyter Verlag, Berlin
20. Chattaway FW, Hullin RP, Odds FC (1969) The variability of creatinine excretion in normal subjects, mental patients and pregnant women. Clin Chim Acta 26: 567
21. Clowes GHA, Randall HT, Cha CJ (1980) Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. JPEN 4: 195
22. Clowes GHA, Heideman M, Lindberg B (1980) Effects of parenteral alimentation on amino acid metabolism in septic patients. Surgery 88: 531
23. Clowes GHA, George BC, Claude AV, Saravis CA (1983) Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. N Engl J Med. 308:545
24. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31
25. Committee on medical aspects of automotive safety (1971) Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. JAMA 215: 277

26. Crim MC, Calloway DH, Margen S (1975) Creatine metabolism in men: Urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. J Nutr 105: 428
27. Crim MC, Calloway DH, Margen S (1976) Creatine metabolism in men: Creatine pool size and turnover in relation to creatine intake. J Nutr 106: 371
28. Cuthbertson DP (1930) The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. Biochem J 24:1244
29. Cuthbertson DP (1936) Further observations on the disturbance of metabolism caused by injury, with particular reference to the dietary requirements of fracture cases. Brit J Surg 23: 505
30. Cuthbertson DP (1942) Post shock metabolic response. Lancet I: 433
31. Cuthbertson DP, Tilstone WJ (1969) Metabolism during the postinjury period. Advances Clin Chem 21: 1
32. Cuthbertson DP, Fell GS, Smith CM, Tilstone WJ (1972) Metabolism after injury: 1. Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein, potassium, zinc and creatine. Brit J Surg 59: 925
33. Cuthbertson DP (1980) Alterations in metabolism following injury: Part I. Injury 11: 175
34. Cuthbertson DP (1980) Alterations in metabolism following injury: Part II. Injury 11: 286

35. Davies JW, Fell GS (1974) Tissue catabolism in patients with burns. Clin Chim Acta 51: 83
36. De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G (1981) Epinephrine and potassium homeostasis. Kidney Int 20: 83
37. Deibert DC, De Fronzo RA (1980) Epinephrine-induced insulin resistance in man. J Clin Invest 65: 712
38. D'Silva IL (1934) The action of adrenaline on serum potassium. J Physiol (London) 82: 393
39. D'Silva IL (1936) The action of adrenaline on serum potassium. J Physiol (London) 86: 219
40. Edwards OM, Bayliss RJS, Millen S (1969) Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. Lancet 29: 1165
41. Egdahl RH, Meguid MM, Aun F (1977) The importance of the endocrine and metabolic response of shock and trauma. Crit Care Med 5: 257
42. Ellis KJ, Yasumura S, Vartsky D, Vaswani AN, Cohn SH (1982) Total body nitrogen in health and disease: Effects of age, weight, height, and sex. J Lab Clin Med 99: 917
43. Elwyn DH, Kinney JM, Jeevanandam M, Gump FE, Borell JR (1979) Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. Am Surg 190:117
44. Fitch CD, Shields RP (1966) Creatine metabolism in skeletal muscle. I. Creatine movement across muscle membranes. J Biol Chem 241: 3611

45. Fitch CD, Lucy DD, Bornhofen JH, Dalrymple GV (1968) Creatine metabolism in skeletal muscle. *Neurology* 18: 32
46. Fleischer AS, Rudman DR, Payne NS, Tindall GT (1978) Hypothalamic hypothyroidism and hypogonadism in prolonged traumatic coma. *J Neurosurg* 45: 650
47. Folin O (1905) Laws governing the chemical composition of urine. *Am J Physiol* 13: 66
48. Forbes GB, Bruining GJ (1976) Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 29: 1359
49. Ganong WF (1979) *Lehrbuch der Medizinischen Physiologie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
50. Gazzaniga AB, Polachek JR, Wilson AF, Day AT (1978) Indirect calorimetry as a guide to caloric replacement during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 136: 128
51. Gross E, Molbrook IB, Irving MM (1978) The effect of elective surgery on 3-methyl-histidine excretion. *Br J Surg* 65: 663
52. Haider W, Lackner F, Schlick W, Benzer H, Gerstenbrand F, Irsigler K, Korn A, Krystof G, Mayrhofer O (1975) Metabolic changes in the course of severe acute brain damage. *Intens Care Med* 1: 19
53. Haider W, Benzer H, Krystof G, Lackner F, Mayrhofer O, Steinbereithner K, Irsigler K, Korn A, Schlick W, Binder H, Gerstenbrand F (1975) Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. *Intens Care Med* 1: 115

54. Haugland RB, Chang DT (1975) Insulin effect on creatine transport in skeletal muscle. Proc Soc Exp Biol Med 148: 1
55. Hawk PB, Gies WJ (1904) The influence of external haemorrhage on protein catabolism. Am J Physiol 11:171
56. Hörtnagl H, Hammerle AF, Hackl JM, Brücke T, Rumpl E, Hörtnagl H (1980) The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. Intens Care Med 6: 169
57. Howard JM (1955) Studies of the absorption and metabolism of glucose following injury. Ann Surg 141: 321
58. Jäättelä A, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja J, Lahdensuu M, Lepistö P, Rokkanen P, Tervo T (1975) Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries. Bri J Surg 62: 177
59. James WPT (1981) Protein and energy metabolism after trauma: old concepts and new developments. Acta Chir Scand 507: 1
60. Kagan RJ, Matsuda T, Hanumadass M, Castillo B, Jonasson O (1982) The effect of burn wound size on ureagenesis and nitrogen balance. Am Surg 195: 70
61. Kinney JM, Long CL, Gump FE, Duke JH (1968) Tissue composition of weight loss in surgical patients. Ann Surg 168: 459

62. Koszalska TR, Andrew CL (1970) Effect of insulin on creatinuria and hypercreatinemia induced by creatine loading. *Proc Soc Exp Biol Med* 139: 905
63. Koszalska TR, Andrew CL (1972) Effects of insulin on the uptake of creatine -1-¹⁴C by skeletal muscle in normal and x-irradiated rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 139: 1265
64. Kurahashi M, Kuroshima A (1977) Mechanism of triiodothyronine-induced creatinuria in the rat. *Am J Physiol* 233: E 91
65. Larsson J, Liljedahl SO, Schildt B, Fürst P, Vinnars E (1981) Metabolic studies in multiple injured patients. *Acta Chir Scand* 147: 317
66. Laskowski MB, Chevli P, Fitch CD (1981) Biochemical and ultrastructural changes in skeletal muscle induced by a creatine antagonist. *Metabolism* 30: 1080
67. Lewis L, Dahn M, Kirkpatrick JR (1981) Anabolic steroid administration during nutritional support: A therapeutic controversy. *JPEN* 5: 64
- 67a. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman AC (1978) Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effects on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 299: 915
68. Lykken GJ, Jakob RA, Munoz JM, Sandstead HH (1980) A mathematical model of creatine metabolism in normal males - comparison between theory and experiment. *Am J Clin Nutr* 33: 2674

69. Malcolm JD (1905) The conditions of the blood vessels during shock. *Lancet* 2: 922
70. Meguid MM, Brennan MF, Aoki TT, Muller WA, Ball MR, Moore FD (1974) Hormone-substrate interrelationships following trauma. *Arch Surg* 109: 776
71. Milewski P, Holbrook J, Irving M (1980) Urinary 3-methyl-histidine: Creatinine ratio in patients on long-term parenteral nutrition. *JPEN* 4: 286
72. Moore FD. (1980) Energy and the maintenance of the body cell mass. *JPEN* 4: 228
73. Moyer ED, McMenamy RH, Cerra FB, Reed RA, Chenier R, Carnana J, Border JR (1981) Multiple systems organ failure: III. Contrasts in plasma amino acid profiles in septic trauma patients who subsequently survive and do not survive - effects of intravenous amino acids. *J Trauma* 21: 263
74. Munro HN (1964) General aspects of the regulation of protein metabolism by diet and by hormones. In: Munro HN, Allison JB (eds.) *Mammalian protein metabolism*. Academic Press, New York
75. Munro HN, Young VR (1978) Urinary excretion of N^T-methyl-histidine (3-methylhistidine): a tool to study metabolic responses in relation to nutrient and hormonal status in health and disease of man. *Am J Clin Nutr* 31: 1608
76. Munro HN (1979) Hormones and the metabolic response to injury. *N Engl J Med* 300: 41

77. Murray CE, Warnes DM, Ballard FJ, Tomas FM (1981) Creatinine excretion as an index of myofibrillar protein mass in dystrophic mice. Clin Sci 61: 737
78. Nichols CT, Tyler FM (1967) Diurnal variation in adrenal cortical function. Ann Rev Med 18: 313
79. Oppenheim WL, Williamson DH, Smith R (1980) Early biochemical changes and severity of injury in man. J Trauma 20: 135
80. Parfitt AM, Kleerekoper M (1980) The divalent ion homeostatic system - physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium, and bone. In: Maxwell MH, Kleemann CR (eds.) Clinical disorders of fluid and electrolyt metabolism. McGraw-Hill Book Company, New York
81. Parfitt AM, Kleerekoper M (1980) Clinical disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleemann CR (eds) Clinical disorders of fluid and electrolyt metabolism. McGraw-Hill Book Company, New York
82. Paterson N (1967) Relative constancy of 24-hour urine volume and 24-hour creatinine output. Clin Chim Acta 18: 57
83. Petrides PE, Löffler G, Harper HA, Weiss L (1975) Physiologische Chemie. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
84. Powanda MC, Beisel WR (1982) Hypothesis: leukocyte endogenous mediator/endogenous pyrogen/lymphocyte-activating factor modulates the developement of nonspecific and specific immunity and affects nutritional status. Am J Clin Nutr 35: 762

85. Richards JR, Kinney JM (eds.) (1977) Nutritional aspects of care in the critically ill. Churchill Livingstone, Edinburgh
86. Rodemann HP, Goldberg AL (1981) Arachidonic acid, prostaglandine E_2 and F_{2a} influence rates of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. J Biol Chem 275:1632
87. Rosa RM, Silva P, Young JB, Landsberg L, Brown RS, Rowe JW, Epstein FH (1980) Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. N Engl J Med 302: 431
88. Rowe JW, Andres R, Tobin ID, Norris AH, Shock NW (1976) Age-adjusted standards for creatinine-clearance. Ann Intern Med 84: 567
89. Rutten P, Blackburn GL, Flatt JP, Hallowell E, Cochran D (1975) Determination of optimal hyperalimentation infusion rate. J Surg Res 18: 477
90. Sahlin K, Harris RC, Hultman E (1975) Creatine kinase equilibrium and lactate content compared with muscle pH in tissue samples obtained after isometric exercise. Biochem J 152: 173
91. Sainsbury JRC, Stoddart JC, Watson MJ (1981) Plasma cortisol levels. Anaesthesia 36: 16
92. Schied U (1981) Veränderung des Wasser- und Elektrolyt-haushalts und der Nierenfunktion bei Patienten nach schwerem Trauma. Dissertation, München

93. Schiller WR, Long CL, Blakemore WS (1979) Creatinine and nitrogen excretion in seriously ill and injured patients. Surg Gynecol Obstet 149: 561
94. Shaffer PA (1908) The excretion of creatinine and creatine in health and disease. Am J Physiol 23: 1
95. Shenkin A (1979) Monitoring the nutritional status of critically ill patients. Intensive Care Med 5: 165
96. Shuck JM, Eaton RP, Shuck LW, Wachtel TL, Schade DS (1977) Dynamics of insulin and glucagon secretions in severely burned patients. J Trauma 17: 706
97. Siersbaek-Nielsen K, Mølholm Hansen J, Kampmann J, Kristensen M (1971) Rapid evaluation of creatinine clearance. Lancet 29: 1133
98. Sims EAH, Seldin DW (1949) Reabsorption of creatine and guanidoacetic acid by the renal tubules. Am J Physiol 157: 14
99. Stengel-Rutkowski L, Barthelmai W (1973) Über den Muskelenergiestoffwechsel bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne. Klin Wochenschr 51: 957
100. Stoner HB, Barton RN, Little RA, Yates DW (1977) Measuring the severity of injury. Br Med J 12: 1247
101. Threlfall CJ, Stoner HB, Galasko CSB (1981) Patterns in the excretion of muscle markers after trauma and orthopedic surgery. J Trauma 21: 140

102. Tomas FM, Ballard FJ, Pope LM (1978) Age-dependent changes in the rate of myofibrillar protein degradation in humans as assessed by 3-methylhistidine and creatinine excretion. Clin Sci 56: 341
103. Tomas FM, Munro HN, Young VR (1978) Effect of glucocorticoid administration on the rate of muscle protein breakdown in vivo in rats as measured by urinary excretion of N^+ -Methylhistidine. Biochem J 178: 139
104. Turner WJ, Cohn S (1975) Total body potassium and 24-h creatinine excretion in healthy males. Clin Pharmacol Ther 18: 405
105. Tulikoura J, Huikuri K (1981) Changes in nitrogen metabolism in catabolic patients given three different parenteral nutrition regimens. Acta Chir Scand 147: 519
106. Walker JB (1960) Metabolic control of creatine biosynthesis. I. Effects of dietary creatine. J Biol Chem 235:2357
107. Walker JB (1979) Creatine: Biosynthesis, regulation and function. Adv Enzymol 50: 179
108. Wedge JH, deCampos R, Kerr A, Smith R, Farell R, Ilic V, Williamson DH (1976) Branched-chain amino acids, nitrogen excretion and injury in man. Sci Mol Med 50: 393
109. Wertheimer, Fabre, Clonge (1919) Quelques considerations sur les modifications humorales et les reactions de l'organisme dans le shock. Bull Mem Soc Chir Paris 45:8
Zit. nach Cannon WB (1923) Traumatic shock. Appleton, New York

110. Williamson DH, Farrell R, Kerr A, Smith R (1977) Muscle-protein catabolism after injury in man as measured by urinary excretion of 3-methylhistidine. Clin Sci Mol Med 52: 527
111. Wilmore DW (1974) Nutrition and metabolism following thermal injury. Clin Plast Surg 1: 603
112. Wilmore DM, Long JM, Mason AD, Skreen RW, Pruitt BA (1974) Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann Surg 180: 653

Lebenslauf

Ich wurde am 21.4.1953 als viertes Kind meiner Eltern Maria Mertl (geb. Englbrecht) und Anton Mertl in Rosenheim geboren.

Von 1959 bis 1965 besuchte ich die Mädchenvolksschule, anschließend bis 1969 die Mädchenrealschule in Rosenheim und schloß mit der Mittleren Reife ab. Danach war ich ein Jahr als Sparkassenangestellte bei der Kreis- und Stadtparkasse in Rosenheim beschäftigt.

Von 1970 bis 1973 ließ ich mich in der Krankenpflegeschule München-Großhadern zur Krankenschwester ausbilden. In diesem Beruf arbeitete ich ein Jahr lang auf der Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik München, Nußbaumstraße.

Anschließend besuchte ich von 1974 bis 1978 das Spätberufenseminar St. Matthias in Waldram-Wolfratshausen, um auf dem Zweiten Bildungsweg die Hochschulreife zu erlangen.

Im Sommersemester 1979 konnte ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität beginnen.

